



Les déterminants cardio-respiratoires de la performance en moyenne altitude chez des athlètes présentant une hypoxémie induite par l'exercice

Anne Fleur Gaston

► To cite this version:

Anne Fleur Gaston. Les déterminants cardio-respiratoires de la performance en moyenne altitude chez des athlètes présentant une hypoxémie induite par l'exercice. Médecine humaine et pathologie. Université de Perpignan, 2015. Français. NNT : 2015PERP0038 . tel-01286026

HAL Id: tel-01286026

<https://theses.hal.science/tel-01286026>

Submitted on 10 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par
UNIVERSITE DE PERPIGNAN VIA DOMITIA

Préparée au sein de l'école doctorale **Energie
Environnement 305**
Et de l'unité de recherche **Laboratoire Européen
Performance Santé Altitude EA 4604**

Spécialité : Biologie Sport Santé

Présentée par Anne-Fleur GASTON

**Les déterminants cardio-respiratoires de la
performance en moyenne altitude chez des
athlètes présentant une hypoxémie induite par
l'exercice**

Soutenue le 08 Décembre 2015

devant le jury composé de

Mme Fabienne DURAND, Professeur, Université Perpignan
M. Patrick MUCCI, Professeur, Université Lille II
M. Ferran A. RODRIGUEZ Professeur, Université Barcelone
M. Henri BENOIT, Professeur, Université Grenoble I
M. Aurélien PICHON, MCF-HDR, Université Poitiers

Directrice de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur



« Quand tu arrives en haut de la montagne, continue de grimper »

Proverbe tibétain

Remerciements

A Madame le Professeur Fabienne Durand,

« Contrairement à ce que beaucoup de personnes pensent, en STAPS on ne passe pas notre temps à s’amuser avec 3 ballons et 2 cerceaux », ce que vous m’avez dit la première fois que nous nous sommes téléphoné. Le ton était donné !

Merci pour ces 3 ans qui ont été pour moi une formidable aventure professionnelle mais aussi humaine. Votre franchise, votre rigueur et votre engagement ont été des éléments déterminants. Travailler à vos côtés a été un véritable plaisir et j’espère que nous aurons le plaisir de continuer à collaborer dans le futur. Veuillez trouver dans ce manuscrit la marque de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Aurélien Pichon,

Pour m’avoir fait découvrir le monde de la recherche en STAPS, pour toutes les connaissances que tu m’as apportées lors de ces deux années de Master, pour ta confiance lorsque tu m’as recommandé à Fabienne. Je te remercie sincèrement d’avoir pris le temps de participer à ce jury de thèse et j’espère vivement que nous aurons l’occasion de travailler de nouveau ensemble.

A Messieurs les Professeurs Patrick Mucci, Ferran Rodriguez et Henri Benoit,

Pour me faire l’honneur de participer à ce jury de thèse malgré, j’en suis sûr, vos emplois du temps déjà bien chargés. Veuillez trouver ici l’expression de mes sincères remerciements.

A tous mes collègues du STAPS à Font-Romeu,

Pour m'avoir accueilli au cours de ces trois années : super accueil et super ambiance de travail ! Votre passion et votre engagement dans votre travail sont des exemples pour moi.

Mention spéciale à Grégory, pour ton aide, ta disponibilité et tes conseils, ainsi qu'à Aurélie, pour nos discussions, tes « trucs et astuces » et tes messages d'encouragement qui m'ont bien aidé pendant cette rédaction.

A mes collègues catalans,

Pour toutes nos belles collaborations, pour votre accueil et votre bonne humeur. Plus particulièrement, à Enric et Emma pour votre aide dans la réalisation des études.

A Horaye et Mélissa,

Pour votre présence et votre soutien malgré les kilomètres (et les nombreux coups de fil auxquels je n'ai pas répondu !)

A Kiki et Choubi,

D'abord, pour votre accueil sur le sol Catalan et puis, pour vos encouragements, votre gentillesse et tous nos moments de franche rigolade.

A Gaelle,

Pour ton amitié, tes précieux coups de fil et messages d'encouragement. Vivement que l'on puisse reprendre nos parties de Yam et nos apéros ensoleillés à Puigcerda !

A mes parents,

Pour votre soutien et votre confiance sans faille. Que de chemin parcouru grâce à vous ! Je vous dédie cette thèse.

A Camille & Antonin,

Pour la solidarité et l'entraide qu'il y a entre nous. Ce lien immuable qui a été (et l'ai encore) tellement important pour moi durant ces trois ans loin de vous !

A Florian,

Pour ton aide, ta présence et ton soutien. A nos aventures passées et surtout futures !

A tous les participants des études, pour votre engagement et votre bonne humeur !

A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées personnellement mais qui ont aussi contribué à la réalisation de ce travail...



SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	3
1^{ERE} PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I. NOTIONS DE PHYSIOLOGIE INTEGREE A L'EXERCICE	5
1 <i>Les mécanismes mis en jeu</i>	5
1.1 Maillon pulmonaire	6
1.2 Maillon cardiovasculaire.....	10
1.3 Maillon musculaire	12
2 <i>La VO_{2max} et ses déterminants en plaine</i>	13
II. PERFORMANCE EN ENDURANCE & ALTITUDE	16
1 <i>Stress hypoxique</i>	16
2 <i>Réponses pulmonaires à l'altitude</i>	19
2.1 L'hyperventilation.....	19
2.1.1 Mécanismes impliqués	19
2.1.2 Evolution à l'exercice	23
2.2 Les échanges gazeux.....	25
2.2.1 Shunts pulmonaires	27
2.2.2 Inégalité du rapport ventilation/perfusion	28
2.2.3 Limitation de la diffusion alvéolo-capillaire	28
3 <i>Réponses hématologiques à l'altitude</i>	32
4 <i>Réponses cardiovasculaires à l'altitude</i>	35
4.1 Débit cardiaque	35
4.2 Fréquence cardiaque	36
4.2.1 Evolution en altitude.....	36
4.2.2 Influence du système nerveux autonome	38
4.3 Volume d'éjection systolique	40
4.3.1 Evolution en altitude.....	40
4.3.2 Contractilité et hypoxie du myocarde	41
4.3.3 Diminution de la précharge	42
4.3.4 Augmentation de la postcharge.....	43

5	<i>Apports et utilisation de l'O₂ au niveau du muscle</i>	47
5.1	Evolution de la PaO ₂ , SaO ₂ et CaO ₂	47
5.2	Conséquences musculaires et limites.....	50
6	<i>Conséquences sur la VO_{2max}</i>	55
6.1	Evolution de la VO _{2max} en hypoxie aiguë.....	55
6.2	Evolution de la VO _{2max} en hypoxie chronique	59
6.3	Déterminants de la VO _{2max} en altitude	60
7	<i>Modulation des réponses à l'altitude</i>	63
7.1	En fonction du niveau d'altitude	63
7.2	En fonction du type d'hypoxie.....	64
7.3	En fonction du statut d'entraînement.....	65
III.	L'HYPOXEMIE INDUITE PAR L'EXERCICE (HIE)	66
1	<i>Définition et caractéristiques</i>	66
1.1	Description générale.....	66
1.2	Méthodes de mesures et critères d'évaluation	68
1.2.1	A partir de la PaO ₂	70
1.2.2	A partir de la SaO ₂	70
2	<i>Prévalence de la HIE</i>	71
2.1	En fonction des individus.....	71
2.1.1	Influence du statut d'entraînement	71
2.1.2	Influence de l'âge.....	76
2.1.3	Influence du genre	78
2.2	En fonction des modalités d'exercice.....	80
2.2.1	Influence de l'intensité d'exercice	80
2.2.2	Influence de la pratique sportive.....	80
2.2.3	Influence des modalités d'entraînement.....	81
3	<i>Conséquences de la HIE</i>	82
3.1	Sur la VO _{2max}	82
3.2	Sur la performance	84
4	<i>Physiopathologie</i>	86
4.1	Hypoventilation alvéolaire relative	87
4.1.1	Evolution et mesures à l'exercice	87
4.1.2	Mécanismes impliqués	89
4.2	Trouble des échanges gazeux.....	91
4.2.1	Shunts pulmonaires	92

4.2.2	Inégalité du rapport ventilation/perfusion	93
4.2.3	Limitation de la diffusion alvéolo-capillaire	95
4.3	La théorie de l'œdème pulmonaire interstitiel	98
4.3.1	Généralités	98
4.3.2	Œdème pulmonaire à l'exercice	100
4.3.3	Hypothèse explicative : le mécanisme du « stress failure »	102
5	HIE et altitude	106
2^{EME}	PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE	109
I.	BUT ET ORIENTATION DU TRAVAIL	109
II.	LISTE DES PUBLICATIONS ET ARTICLES EN PREPARATION	111
III.	MATERIELS ET METHODES	113
1	<i>Les sujets</i>	113
1.1	Etudes 1 & 2	113
1.2	Etude 3	113
1.3	Etude 4	114
2	<i>Les épreuves d'exercice musculaire</i>	114
2.1	Les épreuves d'effort	114
2.2	Les échocardiographies de stress	114
2.3	Les épreuves d'effort en course à pied et en ski roues	115
2.4	Les montées sèches en trail	116
3	<i>Paramètres relevés et appareils de mesure</i>	116
3.1	Mesure de la SpO ₂ et détermination de la HIE	116
3.1	Spirométrie	117
3.2	Mesures des échanges gazeux et des paramètres cardio-ventilatoires	117
3.3	Mesure de l'hémodynamique pulmonaire et du Qc	118
3.4	Mesures des capacités de diffusion pulmonaire	119
3.5	Dosages sanguins	120
4	<i>Analyses statistiques</i>	120
IV.	RESULTATS & DISCUSSION	121
1	<i>Evolution de la HIE en altitude et conséquences sur la performance</i>	121
1.1	Présentation de l'étude	121
1.2	Présentation des résultats	122
1.3	Evolution de la HIE en altitude	124
1.4	Réponses spécifiques des athlètes HIE en altitude	125

1.5	Implications pratiques	127
2	<i>Réponses vasculaires pulmonaires et diffusion à l'exercice chez les athlètes HIE</i>	<i>129</i>
2.1	Présentation de l'étude	129
2.2	Présentation des résultats.....	130
2.3	Mise en évidence d'un stress hémodynamique en plaine	133
2.4	Mise en évidence d'une limitation de la diffusion en altitude	135
3	<i>Influence de la pratique sportive sur la HIE en altitude</i>	<i>138</i>
3.1	Présentation de l'étude	138
3.2	Présentation des résultats.....	139
3.3	Evolution de la HIE : course à pied vs ski roues.....	140
3.4	Implications pratiques	142
4	<i>Désaturation artérielle et techniques en trail</i>	<i>143</i>
4.1	Présentation de l'étude	143
4.2	Présentation des résultats.....	144
4.3	L'utilisation de bâtons permet de limiter la désaturation artérielle	146
4.4	Conséquences sur la performance et recommandations pratiques	146
V.	CONCLUSION GENERALE	148
VI.	PERSPECTIVES.....	150
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	153

LISTE DES ABREVIATIONS

2,3 DPG	2,3 diphosphoglycérate
ATP	Adénosine triphosphate
CaO₂	Contenu artériel en oxygène
CAP	Course à pied
CO₂	Dioxyde de carbone
D(A-a)O₂	Différence alvéolo-artérielle en oxygène
D(a-v)O₂	Différence artério-veineuse en oxygène
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DLNO	Capacité de diffusion du monoxyde d'azote
Dm	Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire
EPO	Erythropoïétine
FC	Fréquence cardiaque
FC_{max}	Fréquence cardiaque maximale
F_R	Fréquence respiratoire
F_{Rmax}	Fréquence respiratoire maximale
[Hb]	Concentration en hémoglobine
HIE	Hypoxémie induite par l'exercice
NO	Oxyde nitrique
O₂	Oxygène
OPHA	Œdème pulmonaire de haute altitude
PACO₂	Pression alvéolaire en dioxyde de carbone
PAO₂	Pression alvéolaire en oxygène
PaCO₂	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO₂	Pression artérielle en oxygène
Pap	Pression artérielle pulmonaire
PB	Pression barométrique
Pcap	Pression capillaire
PIO₂	Pression inspirée en oxygène
P_{max}	Puissance maximale
PpO₂	Pression partielle en oxygène
PvO₂	Pression veineuse en oxygène

\dot{Q}	Perfusion sanguine
\dot{Q}_c	Débit cardiaque
$\dot{Q}_{c_{\max}}$	Débit cardiaque maximal
QR	Quotient respiratoire
RVH	Réponse ventilatoire à l'hypoxie
RVP	Résistance vasculaire pulmonaire
SaO ₂	Saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène
SpO ₂	Saturation pulsée en oxygène
SR	Ski roues
VA	Volume alvéolaire
\dot{V}_A	Ventilation alvéolaire
\dot{V}_A / \dot{Q}	Rapport ventilation - perfusion
Vc	Volume sanguin capillaire
\dot{V}_E	Ventilation globale
$\dot{V}_{E_{\max}}$	Ventilation globale maximale
$\dot{V}_E / \dot{V}O_2$	Equivalent respiratoire en oxygène
$\dot{V}_E / \dot{V}CO_2$	Equivalent respiratoire en dioxyde de carbone
VES	Volume d'éjection systolique
VES _{max}	Volume d'éjection systolique maximal
$\dot{V}O_2$	Consommation d'oxygène
$\dot{V}O_{2_{\max}}$	Consommation maximale d'oxygène
VPH	Vasoconstriction pulmonaire hypoxique
V _T	Volume courant
V _{Tmax}	Volume courant maximal

INTRODUCTION

« Tous les chemins ne peuvent pas accueillir ces foules de plus en plus considérables »

Christian Combet, organisateur de la D600 à La Plagne, à propos de l'augmentation de la fréquentation des trails.

Force est de constater que depuis une quinzaine d'années, les activités d'endurance, voire même d'ultra-endurance suscitent un réel engouement. En 2013, le marathon de Paris a passé la barre des 50 000 participants et les inscriptions ont même dû être limitées. Le nombre de licenciés en triathlon a augmenté de 120% en 10 ans. La pratique des activités sportives de pleine nature n'échappe pas à la tendance bien au contraire. Parmi ces activités, le trail est l'activité qui a connu la plus grande augmentation du nombre pratiquants. Par exemple, le nombre de demandes d'inscription au mythique et réputé Ultra Trail du Mont Blanc (UTMB) a été multiplié par 15 depuis sa 1^{ère} édition en 2003 totalisant plus de 10 000 demandes en 2014. Le phénomène prend une telle ampleur que certaines épreuves affichent même complet plusieurs mois à l'avance. *« Il faut d'abord parvenir à s'inscrire avant de penser à courir »* a déclaré Christophe Malardé, coureur de haut niveau devenu entraîneur. Actuellement, environ 3 000 trails de toute taille sont organisés sur le territoire français quand ils étaient à peine 850 en 2006, soit une augmentation de plus de 250% ! De la même façon, le ski alpinisme suit le même mouvement avec, il est vrai, un peu plus d'intimité certainement liée à la technicité de la pratique.

Ces disciplines impressionnent par le nombre de kilomètres et le dénivelé parcourus par les pratiquants pendant les courses. Pour exemple, une des courses qui fait référence dans le milieu du trail est l'UTMB : quelques 166 km et 9400 m de dénivelé positif à engloutir ! En 2010, les compteurs s'affolent avec l'apparition d'une nouvelle course, le Tor des Géants : 330 km et 24 000 m de dénivelé positif à parcourir en moins de 150h. Le ski alpinisme comporte aussi des courses mythiques comme la fameuse Pierra Menta : 4 jours de course avec presque 10 000 m de dénivelé positif. Les athlètes de ces disciplines ne cessent donc, au fil des années, de repousser ce qu'il convient d'appeler les limites physiologiques. Christophe Malardé a déclaré à propos des courses en trail : *« Les longs formats sont les plus*

prisés. Chacun commence par la petite distance puis on pousse plus loin, toujours plus loin. Passer des barres kilométriques est gratifiant. Le coureur veut savoir jusqu'où il peut aller. »

Pour réaliser de tels exploits, les pratiquants de ces disciplines d'endurance doivent s'astreindre à un entraînement rigoureux. Ainsi, ces athlètes entraînés en endurance développent des niveaux élevés de capacité aérobie qui sont objectivés par des valeurs de consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) bien au-dessus de la moyenne. L'atteinte de tels niveaux métaboliques n'est pas sans conséquence. En effet, la moitié des athlètes entraînés en endurance développent une hypoxémie lors d'un exercice au niveau de la mer ; ce phénomène se nomme l'hypoxémie induite par l'exercice (HIE) (Dempsey et Wagner, 1999). Avec la mode des entraînements en hypoxie et l'essor des pratiques d'endurance en montagne, de plus en plus d'athlètes susceptibles de développer une HIE pratiquent en altitude. Il paraît donc pertinent de s'interroger sur les conséquences de la HIE lors d'une exposition à l'altitude et son devenir lorsque l'exposition se prolonge.

Depuis les Jeux Olympiques de Mexico en 1968, il est bien établi que la performance en endurance est diminuée en altitude. Les athlètes HIE n'échappent pas à la loi de l'hypoxie et leurs performances en altitude sont également diminuées. Il a même été suggéré que les athlètes HIE pourraient même voir leur performance diminuée de manière plus importante que des athlètes non-HIE. Cependant, aucune donnée n'existe pour des altitudes réelles proches de 2000 m, environnement dans lequel la majorité des compétitions se déroulent et où se situe la plupart des camps d'entraînement. D'un point de vue mécanistique, si les facteurs limitant la performance commencent à être bien connus en haute altitude, ils le sont moins en moyenne altitude. Le manque de référence pour les athlètes HIE évoluant en altitude modérée réelle est encore plus marqué.

Le présent travail de thèse s'inscrit donc dans un contexte de plein essor des sports d'endurance de montagne. Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant d'étudier les effets de l'altitude modérée sur la performance et les adaptations cardio-respiratoires des athlètes entraînés en endurance. L'objectif de ce travail a été d'explorer la HIE, et plus particulièrement, ses conséquences ainsi que sa relation avec les modifications des composantes cardio-respiratoires lors d'exercices en altitude modérée. Dans un second temps, le but était d'établir des recommandations pour les pratiquants de sport de montagne, de plus en plus nombreux, désirant performer en altitude modérée.

1^{ERE} PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. Notions de physiologie intégrée à l'exercice

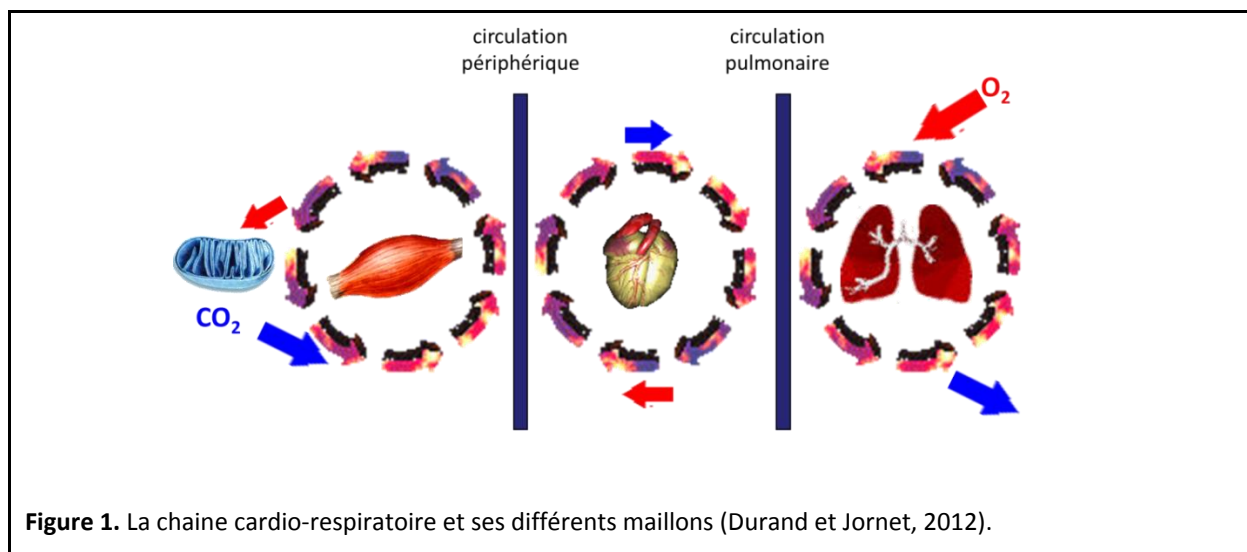
Le corps humain est une machine stupéfiante ! Toutes les cellules et tissus communiquent les uns avec les autres et leurs activités sont parfaitement coordonnées. Même à l'état de repos, l'organisme est constamment en activité. En effet, il doit assurer la contraction des muscles inspiratoires pour permettre l'entrée d'air dans les poumons, faire battre le cœur pour envoyer le sang dans tout l'organisme, digérer et assimiler les nutriments, éliminer les déchets, maintenir le tonus musculaire pour assurer la posture et garantir le bon fonctionnement du cerveau. Si on pense à toutes ces opérations qui s'effectuent en même temps, on ne peut que s'émerveiller devant leur coordination si parfaite et si harmonieuse. Lors d'un exercice, l'organisme doit faire face à plusieurs problèmes : amener plus d'énergie aux muscles, éliminer les déchets plus nombreux, faire baisser la température corporelle... L'exercice représente donc un stress pour l'organisme qui peut être important lors d'exercice maximaux et/ou de longues durées. Comment l'organisme parvient-il à répondre à cette sollicitation physiologique intense ?

1 Les mécanismes mis en jeu

Pour mettre en mouvement les membres et assurer la locomotion, l'organisme transforme l'énergie chimique (adénosine triphosphate : ATP) fournie par les métabolismes en jeu, en énergie mécanique. A l'exercice, l'activité contractile nécessite donc un approvisionnement continu et suffisant en ATP pour assurer le fonctionnement musculaire. Lors d'exercice d'endurance, le métabolisme aérobie représente le principal système de fourniture énergétique, via la production essentielle d'ATP. La production aérobie d'énergie implique nécessairement la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) par l'organisme et plus particulièrement par les territoires les plus actifs (muscles sollicités et cœur). Or l' O_2 n'est pas stocké dans

l'organisme, il doit donc être prélevé dans l'air ambiant et être ensuite acheminé jusqu'à son lieu d'utilisation, les mitochondries et plus particulièrement jusqu'aux mitochondries musculaires à l'exercice. Pour ce faire, après être entré dans les poumons, l'O₂ doit traverser la barrière alvéolo-capillaire pour arriver dans le sang où la majorité de l'O₂ fixé sur l'hémoglobine est transportée jusqu'aux muscles. Ensuite, l'O₂ doit encore passer des capillaires aux mitochondries musculaires pour pouvoir participer à la synthèse d'ATP. C'est donc un long trajet composé de plusieurs obstacles à surmonter que doit parcourir l'O₂.

Les différents éléments en présence sont organisés sous forme d'une chaîne et l'ensemble représente une structure couramment appelée chaîne cardio-respiratoire (figure 1). Elle est constituée de différents maillons qui sont complémentaires : le maillon pulmonaire, le maillon cardiovasculaire et le maillon musculaire.



1.1 Maillon pulmonaire

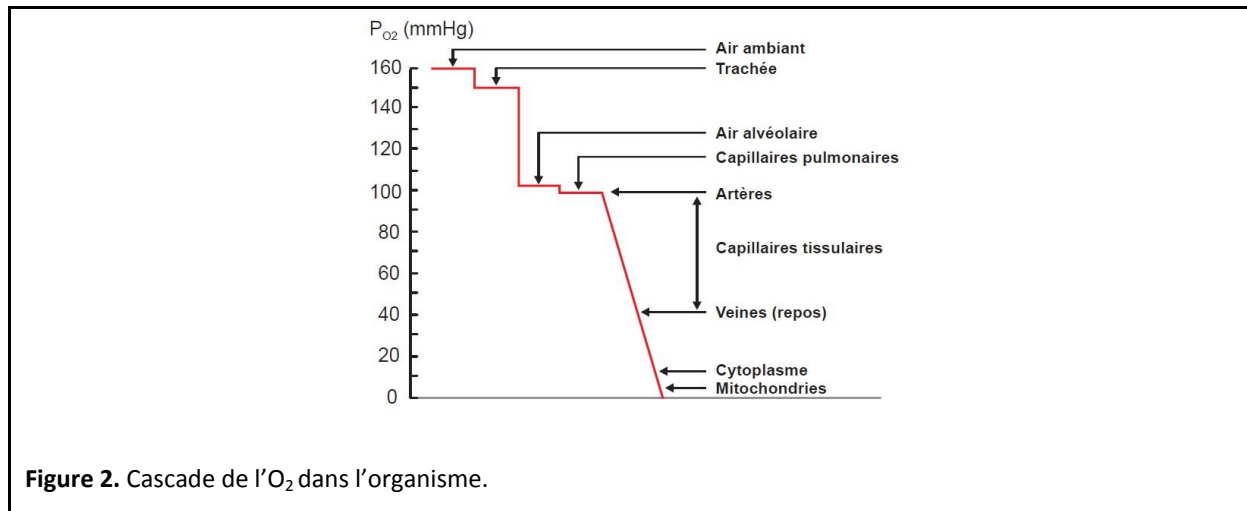
L'entrée de l'air dans les poumons est consécutive à l'inspiration, phénomène élémentaire de la ventilation et du cycle respiratoire avec l'expiration. Tout commence par la contraction des muscles inspiratoires, essentiellement le diaphragme qui entraîne une augmentation de volume de la cage thoracique. En réponse, la pression et plus particulièrement la pression

alvéolaire va diminuer (loi de Boyle-Mariotte). Elle devient alors inférieure à celle de la pression barométrique (PB). Les gaz s'écoulant des zones de hautes pressions vers les zones de basses pressions (loi d'écoulement des gaz), l'air entre dans les poumons et ce jusqu'à ce que la pression alvéolaire soit égale à la PB. La quantité d'air qui entre dans les poumons par unité de temps correspond à la ventilation globale (\dot{V}_E , en l.min⁻¹). Le régime ventilatoire est directement lié à deux paramètres ventilatoires : le volume courant (V_T , en l) et la fréquence respiratoire (F_R , en cycles respiratoires.min⁻¹), de telle sorte que $\dot{V}_E = V_T \times F_R$. Lors d'un exercice, le système respiratoire augmente progressivement sa \dot{V}_E par l'intermédiaire du V_T et de la F_R . Le but étant d'augmenter la quantité d'air riche en O₂ ventilé dans les poumons. L'entraînement en endurance permet d'améliorer le V_T afin de diminuer la contribution de la F_R pour des mêmes niveaux de \dot{V}_E . De cette manière, le régime ventilatoire est optimisé chez les athlètes entraînés en endurance. A l'exercice maximal, la F_R (F_{Rmax}) augmente de manière importante entraînant une augmentation de la \dot{V}_E tandis que le V_T n'augmente plus. Les athlètes entraînés en endurance développent de hautes valeurs de \dot{V}_{Emax} pouvant atteindre 200 l.min⁻¹.

A l'inspiration, l'air passe par les voies aériennes supérieures où il est réchauffé et humidifié par les muqueuses, ce qui contribue à diminuer la pression partielle des gaz contenus dans l'air ambiant et notamment celle de l'O₂. Dans l'air ambiant, la pression partielle en O₂ (PpO₂) est de 159 mmHg. Le réchauffement et l'humidification de l'air créent de la vapeur d'eau qui contribue à faire diminuer la pression inspirée en O₂ (PIO₂). La PIO₂ est définie par la formule suivante :

$$PIO_2 = (\text{pression barométrique} - \text{pression de vapeur d'eau}) \times \text{fraction inspirée en O}_2$$

Au niveau de la mer, la PIO₂ est d'environ 150 mmHg. La diminution de la PO₂ marque le début de la cascade de l'oxygène (figure 2). Dans les alvéoles, la PO₂ (PAO₂) n'est plus que de 100 mmHg.



La cascade se poursuit lorsque l'O₂ passe des alvéoles aux capillaires pulmonaires. Le passage de l'O₂ à travers la membrane alvéolo-capillaire (échange gazeux) se fait grâce à un phénomène purement physique, la diffusion. La diffusion à travers les tissus est décrite par la loi de Fick qui établit que *le débit de transfert d'un gaz à travers une couche de tissu est proportionnel à sa surface ainsi qu'à la différence de pression partielle du gaz entre ces deux surfaces, et inversement proportionnelle à l'épaisseur du tissu*. Le volume d'O₂ qui diffuse par unité de temps est donc représenté par la formule suivante :

$$VO_2 = D \times \frac{S}{e} \times (PAO_2 - PaO_2)$$

Avec D = constante de diffusion qui est fonction des propriétés du tissu ainsi que du gaz considéré ; s = surface de l'aire de diffusion; e = épaisseur de la membrane, PAO₂-PaO₂ = gradient de pression alvéolo-capillaire.

D'un point de vue physiologique, les échanges gazeux sont aussi liés au rapport qu'il existe entre la qualité de la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A = (V_T - \text{espace mort}) \times F_R$) et la qualité de la perfusion sanguine des capillaires pulmonaires associés (\dot{Q}) : le rapport \dot{V}_A / \dot{Q} . Malgré son inhomogénéité entre les zones basses et hautes du poumon, dans l'ensemble, les échanges gazeux se font plutôt correctement et assurent une pression artérielle en O₂ (PaO₂) moyenne d'environ 94 mmHg. La différence alvéolo-artérielle en O₂ (D(A-a)O₂) sur l'ensemble du poumon est donc d'environ 6 mmHg au repos. A l'exercice, le rapport \dot{V}_A / \dot{Q} est plus homogène grâce à l'augmentation de la \dot{V}_A ainsi qu'au recrutement et à la

distension des capillaires pulmonaires permettant d'augmenter le \dot{Q} . De plus, la capacité de diffusion est accrue. Bien que la PAO_2 soit augmentée à l'exercice maximal, la PaO_2 diminue légèrement ce qui contribue à augmenter la $D(A-a)O_2$ d'environ 1,5 fois la valeur de repos.

L' O_2 est présent dans le sang sous deux formes :

- ✖ une forme dissoute

Elle est minoritaire mais indispensable au fonctionnement cellulaire. La quantité d' O_2 sous cette forme est mesurée par la PaO_2 et est un indicateur des échanges gazeux.

- ✖ une forme combinée à l'hémoglobine

L' O_2 est majoritairement transporté sous cette forme et va permettre l'oxygénation tissulaire. La quantité d' O_2 sous cette forme est mesurée en tant que saturation artérielle de l'hémoglobine en O_2 (SaO_2) et rend compte du transport de l' O_2 vers les tissus.

La relation entre ces deux formes est représentée par la courbe de dissociation de l'hémoglobine en O_2 ou courbe de Barcroft (figure 3). A l'exercice, plusieurs phénomènes vont entraîner son déplacement vers la droite : augmentation de la température et de la libération de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG, composé intra-érythrocytaire), diminution du pH. Par conséquent, pour une même PaO_2 , l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 est diminuée. Cela facilite le relargage de l' O_2 au niveau tissulaire mais défavorise la fixation de l' O_2 sur l'hémoglobine au niveau pulmonaire.

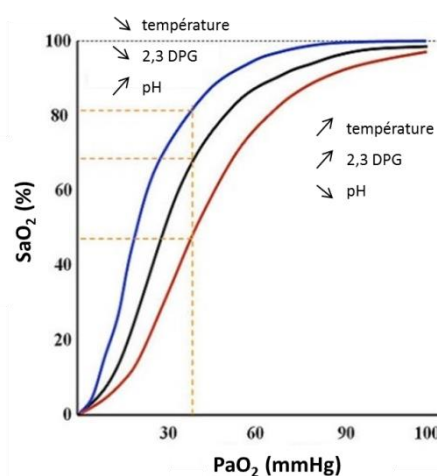
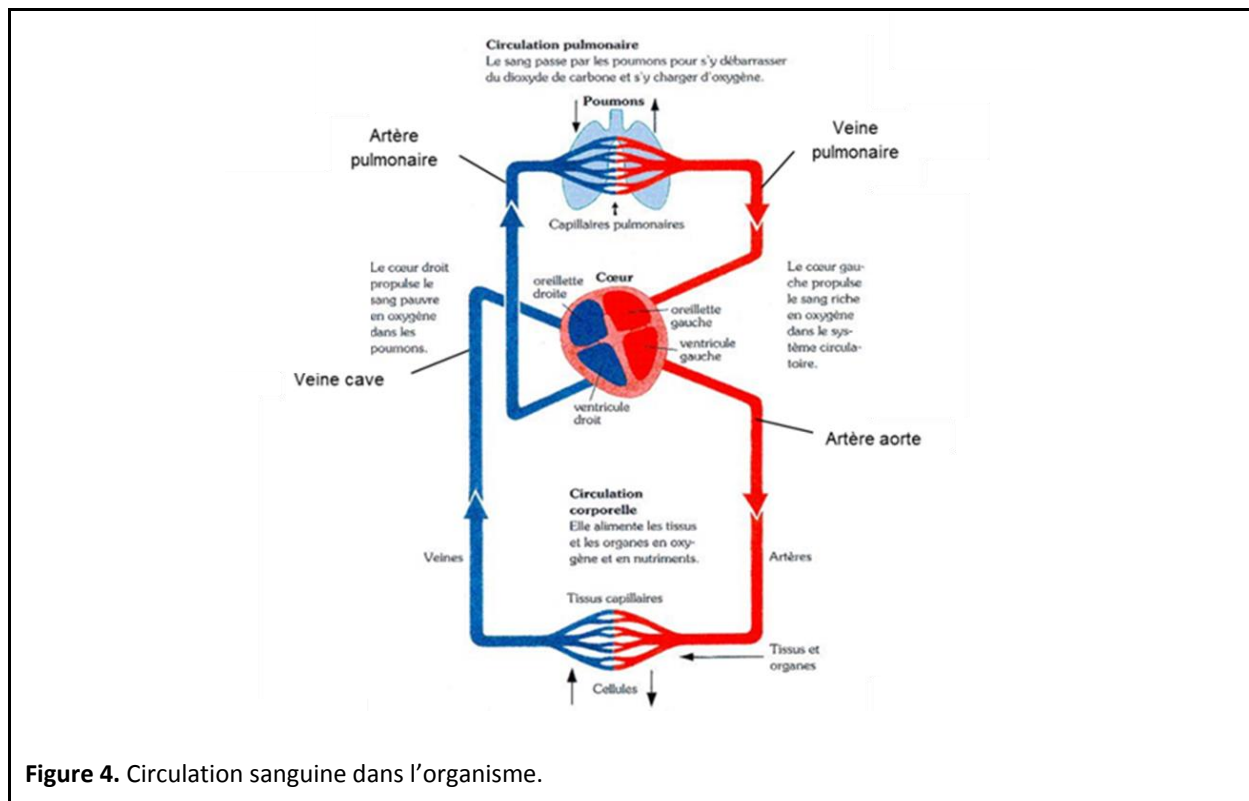


Figure 3. Courbe de dissociation de l'hémoglobine en O_2 (d'après Levitzky (2003)).

1.2 Maillon cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire, entraîné par le muscle cardiaque, a pour principal rôle de faire circuler le sang dans l'organisme (figure 4). Par le biais de la circulation pulmonaire, il permet d'acheminer le sang riche en O_2 des poumons vers le cœur et le sang pauvre en O_2 du cœur vers les poumons. Mais il permet surtout d'amener le sang riche en O_2 vers les tissus et d'évacuer le sang pauvre en O_2 vers le cœur. En plus de l' O_2 , le sang transporte aussi du dioxyde de carbone (CO_2), des nutriments et des hormones.

Le cœur est un muscle particulier puisqu'il possède la capacité de se contracter tout seul. Il est composé de 4 cavités : 2 oreillettes qui sont la porte d'entrée du sang et 2 ventricules qui en se contractant éjectent le sang vers les poumons ou les tissus périphériques. Ce sont les ventricules qui, de par leur structure (volume et fibres musculaires cardiaques plus importants), sont les véritables pompes du cœur.



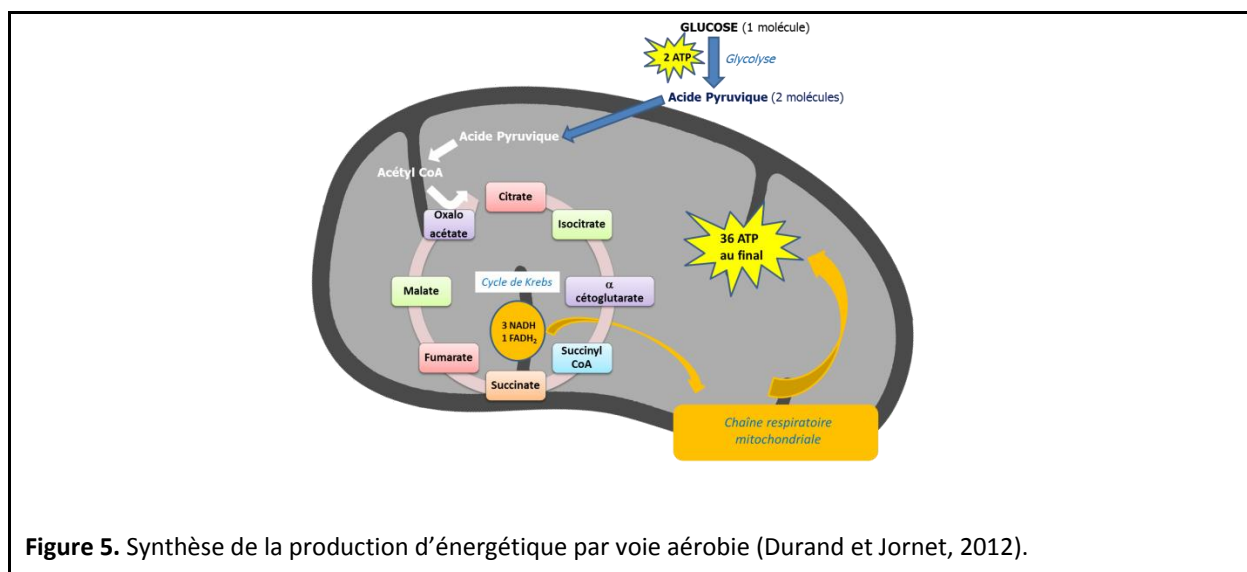
L'acheminement de l'O₂ jusqu'aux muscles est, en partie, conditionné par le débit cardiaque (\dot{Q}_c , en l.min⁻¹) c'est-à-dire la quantité de sang éjecté par chaque ventricule par minute. A l'exercice, le \dot{Q}_c augmente de manière importante. Sa valeur de repos est multipliée par 4, voir par 7 chez les athlètes entraînés en endurance, pouvant atteindre des valeurs de 40 l.min⁻¹. De cette manière, la quantité d'O₂ apportée aux muscles peut être augmentée à l'exercice lorsque la demande en O₂ est accrue. L'évolution du \dot{Q}_c est dépendante de deux paramètres : la fréquence cardiaque (FC, en battements par minute) et le volume d'éjection systolique (VES, en l).

La fréquence cardiaque correspond au nombre de révolutions cardiaques par minute. Au repos, ses valeurs dépendantes de nombreux facteurs (stress, moment de la journée...) et sont très interindividuelles. Chez les athlètes, la FC de repos est diminuée par rapport à des sédentaires. A l'exercice, la FC augmente proportionnellement à l'intensité de l'exercice. La FC à l'exercice maximal (FC_{max}) est estimée par la formule suivante : $FC_{max} = 210 - (2/3 \times \text{âge})$ (Bruce et al., 1974). Le rythme cardiaque est contrôlé par le système nerveux autonome. Le système sympathique augmente la FC tandis que le système parasympathique la diminue. Ainsi, au repos et pour des exercices de faibles intensités, le système parasympathique prédomine. A l'inverse, lors d'exercices maximaux, c'est la contribution du système sympathique qui est la plus importante.

Le VES correspond au volume de sang éjecté par un ventricule à chaque systole. Il passe de 60 ml au repos à 120 ml à l'exercice maximal. Son augmentation est limitée puisqu'il ne peut augmenter plus du double de sa valeur de repos. De plus le VES n'augmente que jusqu'à des intensités d'exercice proches de 50% de la $\dot{V}O_{2max}$ puis un plateau est observé. Le VES dépendant de la contractibilité du myocarde (capacité du cœur à se contracter fort pour éjecter beaucoup de sang), de la précharge (plus la quantité de sang qui rentre dans les ventricules est importante, plus le ventricule peut se contracter fort pour éjecter beaucoup de sang, mécanisme de Franck-Starling) et de la postcharge (les forces contre lesquelles le ventricule doit lutter pour éjecter le sang, elle est représentée par la quantité de sang restant dans le ventricule après sa contraction). A l'exercice, le VES est augmenté grâce à l'amélioration de la précharge consécutive à un meilleur retour veineux et à une meilleure compliance des ventricules. De plus, la circulation de catécholamines, libérées à l'exercice, permet une meilleure contractibilité du myocarde.

1.3 Maillon musculaire

Le muscle squelettique et l'ensemble de la machinerie cellulaire associée est le dernier maillon de la chaîne cardio-respiratoire. L' O_2 transporté par le système cardiovasculaire arrive au niveau des capillaires musculaires où il se diffuse à travers dans les cellules musculaires pour atteindre les mitochondries. C'est à ce niveau qu'interviennent les enzymes oxydatives mitochondriales qui vont utiliser l' O_2 pour synthétiser l'ATP. Cette voie de production de l'ATP s'appelle voie de la phosphorylation oxydative ou voie aérobie. Elle produit 95% de l'ATP lors d'exercice d'intensité légère à modérée et de longue durée, comme lors d'exercice d'endurance. Cette voie est complexe et fait intervenir plusieurs étapes (figure 5). La première est la glycolyse qui permet à partir d'une molécule de glucose de produire deux acides pyruviques. En présence d' O_2 , l'acide pyruvique entre dans la mitochondrie et se transforme en AcétylCoA qui va alimenter le cycle de Krebs. Le cycle de Krebs est la deuxième étape. Il consiste en une série de huit réactions chimiques aboutissant à la production de coenzymes d'oxydo-réduction. L'ultime étape est la chaîne respiratoire mitochondriale dans laquelle l'oxydation des coenzymes va déclencher une série de réactions aboutissant à la production d'ATP. Toutes ces étapes expliquent une certaine latence entre le moment de l'activation de la voie aérobie et celui de la production d'énergie. Cependant, le rendement de cette voie est très intéressant puisqu'à partir de la dégradation d'une molécule de glucose, 38 ATP sont produits.



Lors d'exercice plus intense, l'ATP doit être produite plus rapidement, d'autres voies métaboliques deviennent plus prédominantes (voies anaérobies lactique et alactique). A titre de comparaison, la voie anaérobie lactique permet la production de seulement 2 ATP à partir d'une molécule de glucose mais la production est rapide. L'ATP ainsi produit va permettre d'assurer la contraction musculaire. Bien qu'elle soit indispensable, l'ATP seule n'est pas suffisante à la contraction musculaire. En effet, la libération de calcium est aussi indispensable. De plus, il ne faut pas oublier qu'à l'origine d'une contraction musculaire, un ordre du système nerveux est obligatoire.

SYNTHESE

Les adaptations à l'exercice font intervenir plusieurs déterminants qui jalonnent le trajet de l'O₂ dans l'organisme: la capacité du système pulmonaire à ventiler assez d'air pour renouveler la quantité d'O₂, la diffusion à travers les deux grandes barrières membranaires au niveau des poumons et au niveau du muscle, la capacité du système cardiovasculaire à transporter le plus rapidement possible et la plus grande quantité d'O₂ possible et enfin la capacité métabolique de la cellule musculaire active à utiliser l'O₂.

2 La VO_{2max} et ses déterminants en plaine

Depuis les travaux de Lupton et Hill dans les années 20, il est admis qu'il existe une limite supérieure à l'utilisation de l'O₂ à l'exercice chez l'Homme, c'est la fameuse $\dot{V}O_{2max}$ ou consommation maximale d'O₂ (Lupton et Hill, 1923). Elle renseigne sur l'aptitude des systèmes ventilatoire, cardiovasculaire et musculaire à prélever l'O₂ de l'air ambiant, à l'acheminer aux muscles actifs et à l'utiliser pour re-synthétiser l'ATP nécessaire à l'exercice. De ce fait, $\dot{V}O_{2max}$ est considérée comme un bon témoin de l'efficacité maximale de la fonction cardiorespiratoire chez le sujet sain (Hawkins et al., 2007). Parmi les paramètres physiologiques bénéfiques à la performance sportive en endurance, la consommation

maximale en O₂ ($\dot{V}O_{2\max}$) est présentée comme décisive (Joyner and Coyle, 2008; Lundby and Robach, 2015). En effet la $\dot{V}O_{2\max}$ est le témoin du fonctionnement de la filière aérobie : plus elle est élevée, plus la production d'ATP aura été importante et donc plus l'organisme disposera d'énergie pour fonctionner. Or la performance dans les épreuves d'endurance implique de produire et d'utiliser l'énergie de manière optimale sur une distance ou une durée allant de quelques minutes à plusieurs heures, voir même plusieurs jours.

Nous avons vu que la complexité du trajet emprunté par l'O₂ de l'air pour arriver jusqu'aux muscles actifs fournit donc de nombreux facteurs limitants possibles pour la $\dot{V}O_{2\max}$. De plus, comme les maillons de la chaîne cardio-respiratoires sont complémentaires et liés entre eux, ils sont à envisager dans leur ensemble (Wagner, 2011), ce qui complique encore l'analyse. Encore actuellement les connaissances sur les déterminants de la $\dot{V}O_{2\max}$ en plaine sont limitées. Ce sont les facteurs convectifs correspondant au transport cardio-vasculaire de l'O₂ qui sont généralement considérés comme les principaux facteurs limitant de la $\dot{V}O_{2\max}$ en plaine (Di Prampero et Ferretti, 1990). Pour Di Prampero (2003), 70 à 75% de la limitation de la $\dot{V}O_{2\max}$ serait due aux résistances cardio-circulatoires qui sont décrites par l'équation de Fick:

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q}_c \times (CaO_2 - CvO_2) = FC \times VES \times [\beta b \times (PaO_2 - PvO_2)]$$

Avec \dot{Q}_c : débit cardiaque (l.min⁻¹) ; CaO₂, CvO₂ : contenus artériel et veineux en O₂ (ml.kg⁻¹.min⁻¹) ; FC : fréquence cardiaque (bpm) ; VES : volume d'éjection systolique (ml.bat⁻¹) ; βb : pente de la courbe de dissociation de l'O₂ ; PaO₂, PvO₂ : pressions partielles artérielle et veineuse en O₂ (mmHg).

Les 25-30% restant se situeraient au niveau périphérique, distribué entre la perfusion/diffusion musculaire et l'activité oxydative mitochondriale. Pendant longtemps, la contribution du système pulmonaire dans la limitation de la $\dot{V}O_{2\max}$ a été considéré négligeable (Mitchell et al., 1958). Cependant, de récentes publications remettent en cause cette idée en rassemblant plusieurs éléments clairement en faveur d'une limitation pulmonaire chez des athlètes entraînés en endurance (Amann, 2012; McKenzie, 2012).

œ SYNTHESE ∞

A l'exercice maximal, la limitation de la $\dot{V}O_{2\max}$ provient essentiellement du système cardio-vasculaire chez le sujet sain. Cependant, chez certains athlètes très entraînés en endurance, une limitation pulmonaire peut apparaître.

Dans cette première partie, nous avons vu que l'exercice représente un stress pour l'organisme qui y répond par des adaptations physiologiques finement régulées. Dans certaines conditions environnementales, l'organisme peut être soumis à encore plus rude épreuve. C'est le cas en altitude, lorsque le stress hypoxique vient s'ajouter au stress de l'exercice. Comment l'organisme va y faire face ? Quelles vont être les conséquences sur la performance ?



II. PERFORMANCE EN ENDURANCE & ALTITUDE

1 Stress hypoxique

En altitude réelle, la raréfaction de l'air diminue la PB tout en maintenant la fraction inspirée en O_2 qui est toujours de 20,9% (Dill et Evans, 1970). Alors que la PB est de 760 mmHg en plaine, elle diminue à 596 mmHg à 2000 m. A 3000 m, la PB est diminuée d'un tiers ; à 5500 m de moitié et au sommet de l'Everest (8848 m) de trois quart (figure 6). La PIO_2 étant dépendante de la PB, la diminution proportionnelle de la PB avec l'augmentation de l'altitude entraîne donc une diminution de la PIO_2 . De plus comme la pression de vapeur d'eau ne diminue pas avec la PB, la proportion de vapeur d'eau dans l'air inspiré est donc plus importante en altitude ce qui diminue la proportion des autres gaz comme l'oxygène. La diminution de PIO_2 en altitude va donc être plus importante que la diminution de la PB.

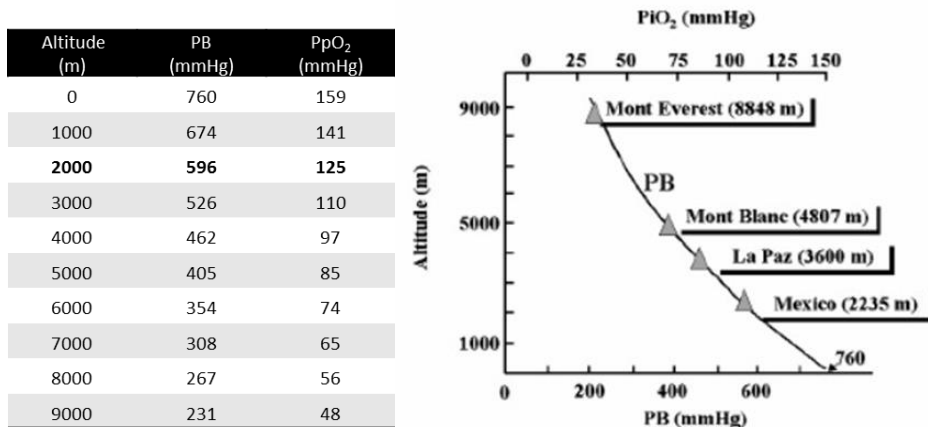


Figure 6. Evolution de la pression barométrique (PB), de la pression partielle en O_2 (PpO_2) de l'air ambiant et de la pression inspirée en O_2 (PIO_2) en fonction de l'altitude (d'après Richalet et al. (1999)).

Nous avons vu dans la partie précédente que la PIO_2 est le point de départ de la cascade de l' O_2 qui conditionne le trajet de l' O_2 dans l'organisme. En altitude, la baisse de PIO_2 va donc se répercuter sur l'ensemble du trajet de l' O_2 , des poumons jusqu'aux muscles (Calbet et al., 2009) (figure 7). Ces plus faibles valeurs de PIO_2 entraînent donc une diminution du nombre

de molécules d'O₂ disponibles pour le fonctionnement des cellules (Cerretelli, 1976), c'est l'état d'hypoxie. Plus précisément, l'hypoxie est définie comme un apport en O₂ (étapes convectives et/ou diffusives) insuffisant pour satisfaire la demande tissulaire en O₂ nécessaire à la production d'ATP.

La PAO₂ est la première impactée par la baisse de PIO₂ puisqu'elle en est directement dépendante :

$$PAO_2 = (PIO_2 - (PACO_2 / \text{quotient respiratoire}) + \text{constante}$$

La pression alvéolaire en CO₂ (PACO₂) n'est pas modifiée lorsque l'altitude augmente mais la PIO₂ diminue, il s'ensuit donc une diminution de la PAO₂. Or la diffusion alvéolaire dépend du gradient de pression entre la PAO₂ et la PaO₂. En altitude, la diminution de la PAO₂ conduit donc à une diminution du gradient de pression en O₂ de part et d'autre de la barrière alvéolo-capillaire, ce qui entraîne une diminution de la vitesse d'équilibration des pressions partielles et donc de la PaO₂ et de la SaO₂. Ainsi, la quantité d'O₂ contenue dans le sang (CaO₂) est réduite, c'est l'hypoxémie. En hypoxie aiguë, la moitié de la réduction du CaO₂ mesurée à l'effort est attribuée à la diminution de la PIO₂ (Calbet et al., 2003a; Fulco et al., 1998).

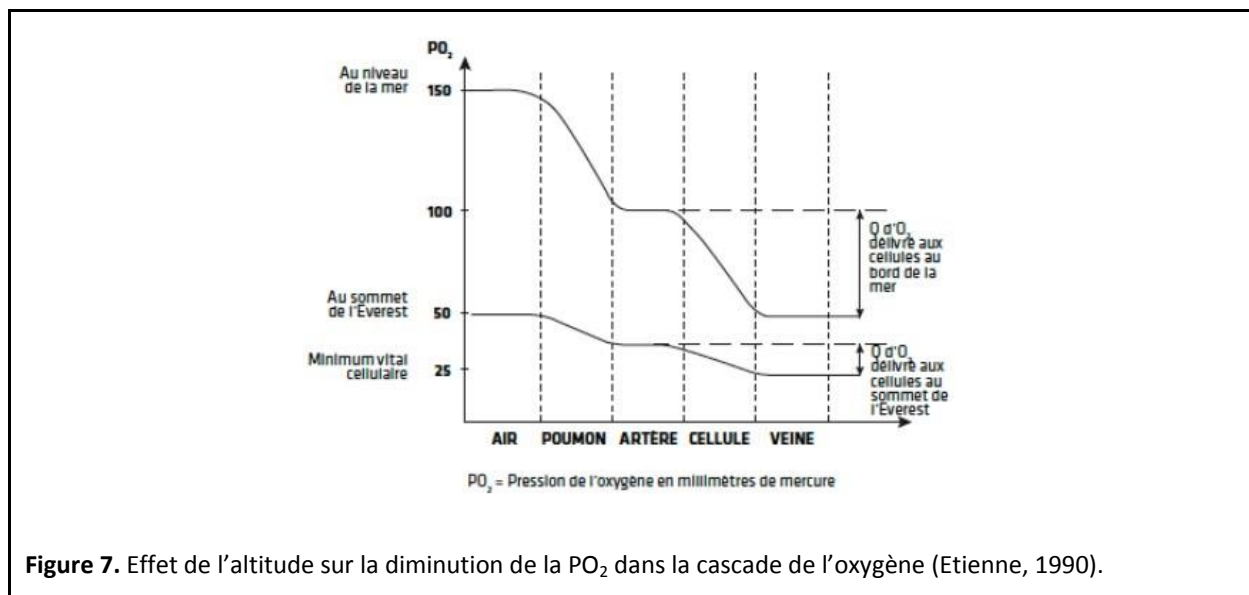


Figure 7. Effet de l'altitude sur la diminution de la PO₂ dans la cascade de l'oxygène (Etienne, 1990).

Face au stress hypoxique, l'organisme va réagir pour essayer de compenser cette baisse de PIO_2 afin de fournir aux cellules l' O_2 dont elles ont besoin. C'est principalement la baisse de la PaO_2 qui est à l'origine des adaptations physiologiques observées en altitude. Certaines de ces adaptations vont être bénéfiques pour la $\dot{V}O_{2max}$ tandis que d'autres dans l'objectif de préserver certains tissus ou par leur coût énergétique vont être plutôt désavantageuses. Le fonctionnement physiologique de l'organisme va se modifier par des ajustements à court, moyen et long terme (Millet et al., 2011). Deux phases successives ont été identifiées. Une période de stimulation aiguë durant laquelle l'organisme va mettre en jeu des mécanismes immédiatement disponibles pour contrebalancer la baisse de l'apport d' O_2 en périphérie : c'est la phase d'accommodation. La durée de cette phase d'hypoxie aiguë n'est pas clairement définie. Elle peut aller de quelques heures à plusieurs jours, jusqu'à 7 jours pour certains auteurs (Millet et al., 2011). Dans ce document, l'hypoxie aiguë est définie pour une période de 24 à 48h d'exposition. Lorsque l'exposition en altitude se prolonge au-delà d'une semaine (hypoxie chronique), l'organisme va développer des procédés plus économiques pour améliorer la capacité de transport de l' O_2 : c'est la phase d'acclimatation.

SYNTHESE

La diminution de la PIO_2 , proportionnelle à l'altitude entraîne une baisse de PO_2 en cascade dans l'organisme. La baisse de la PaO_2 est détectée par l'organisme et va être le point de départ de nombreuses adaptations physiologiques afin de palier à cette baisse de PIO_2 . Dans les adaptations à l'altitude, deux phases sont distinguées en fonction du temps d'exposition : l'hypoxie aiguë (quelques minutes à quelques heures) et l'hypoxie chronique (au-delà d'une semaine).

2 Réponses pulmonaires à l'altitude

2.1 L'hyperventilation

La première réponse à l'hypoxie est la réponse ventilatoire (Schoene, 1997). L'hypoxémie va déclencher une hyperventilation réflexe afin de limiter la chute de PaO_2 (Dempsey et al., 1977; Rice et al., 1999). La \dot{V}_E augmente donc avec la chute de la PaO_2 et de SaO_2 et ce, de manière hyperbolique. Cette hyperventilation est importante puisque, plus elle sera importante, plus l'hypoxémie en altitude sera limitée (Benoit et al., 1995; Harms and Stager, 1995; Mollard et al., 2007b; Schoene et al., 1984). Mollard et al. (2007b) et Ogawa et al. (2010) ont montré que la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ en altitude modérée était corrélée à la $\dot{V}_{E\text{max}}$. Cependant, le rôle déterminant que peut jouer la \dot{V}_E dans la baisse de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ en hypoxie est encore controversé.

2.1.1 Mécanismes impliqués

En hypoxie aiguë

Tant que la PAO_2 est maintenue à des valeurs égales ou supérieures à 60 mmHg, la SaO_2 reste supérieure à 90 %, et le transport d'oxygène vers les tissus est préservé. Vers 2500 m, quand PaO_2 diminue en dessous de 60 mmHg, la \dot{V}_E augmente (Dempsey et Forster, 1982; Schoene, 2005). L'hypoxémie déclenche une hyperventilation réflexe par stimulation des chémorécepteurs périphériques (corpuscules carotidiens et aortiques) (Heymans et Bouckaert, 1930). Les chémorécepteurs carotidiens sont sensibles aux changements de PO_2 tandis que les chémorécepteurs aortiques sont sensibles aux changements de SaO_2 (Lahiri et al., 1981). Ces récepteurs réagissent en augmentant la fréquence des décharges le long du neuvième nerf crânien qui conduit les impulsions directement au centre respiratoire qui régulent la \dot{V}_E au niveau central (Dempsey et Forster, 1982) (figure 8). Lorsque le centre respiratoire reçoit un nombre accru d'impulsions, il stimule une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de la respiration par des voies nerveuses complexes qui activent le diaphragme et les muscles de la paroi thoracique.

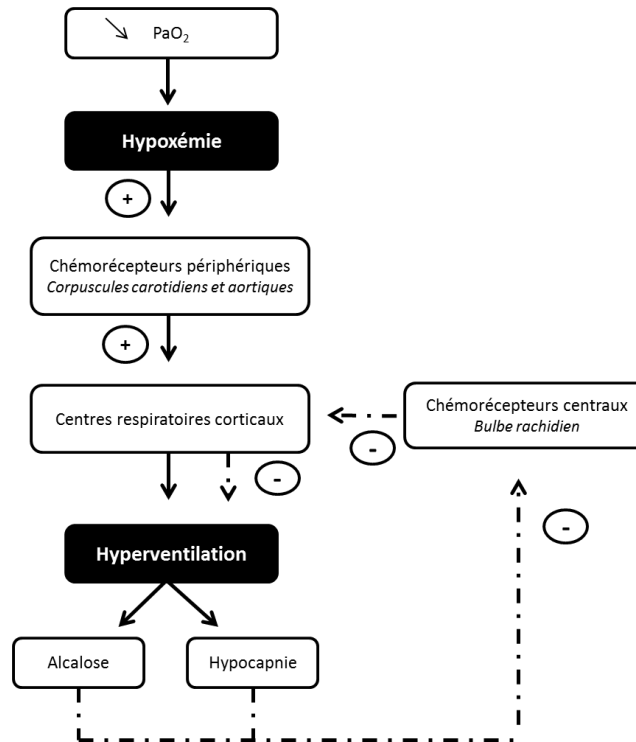


Figure 8. Mécanismes du contrôle de la ventilation en altitude.

L'augmentation de la \dot{V}_E se fait d'abord par l'augmentation du V_T grâce à un travail accru des muscles respiratoires (Dempsey et Forster, 1982). La F_R ne change pas jusqu'à 6000 m. Cependant après dix minutes environ, cette augmentation marque un certain ralentissement, c'est la dépression ventilatoire hypoxique (figure 9). L'origine de ce phénomène n'est pas encore bien comprise. Il pourrait s'agir d'une dépression d'une certaine fonction du système nerveux central liée au processus de la \dot{V}_E . Elle est transitoire, puisqu'elle ne dure que quelques heures, peut-être parce qu'il existe une certaine adaptation des tissus du système nerveux central.

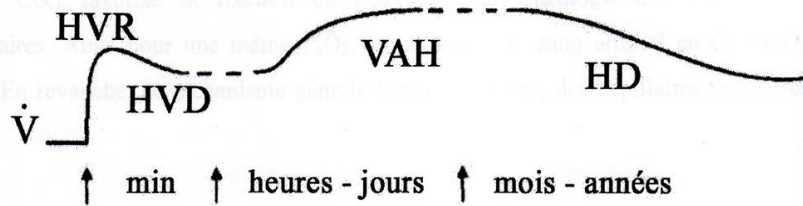


Figure 9. Cinétique de la réponse ventilatoire lors d'une exposition à l'hypoxie. \dot{V} : ventilation ; HVR : réponse ventilatoire à l'hypoxie ; HVD : dépression ventilatoire hypoxique ; VAH : acclimatation ventilatoire à l'hypoxie ; HD : désensibilisation hypoxique (Powell et al., 1998).

L'hyperventilation va avoir plusieurs conséquences. Elle va causer, entre autre, une augmentation de l'élimination du CO_2 aboutissant à une diminution de la pression artérielle en CO_2 (PaCO_2) et à une augmentation du pH. Cette situation d'alcalose respiratoire avec hypocapnie inhibe les chémorécepteurs centraux et donc limite l'hyperventilation. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est donc éteinte dans un premier temps (Schoene, 2005). La \dot{V}_E va être diminuée mais reste supérieure aux valeurs de la mer (Powell et al., 1998). La réponse ventilatoire aiguë en hypoxie est donc influencée positivement par la chémosensibilité périphérique aortique mais aussi négativement par la chémosensibilité centrale (figure 8). La sensibilité des chémorécepteurs périphériques peut être évaluée par la réponse ventilatoire à l'hypoxie (RVH). La RVH est un index de la chémosensibilité ventilatoire à l'hypoxie. La sensibilité des chémorécepteurs périphériques détermine l'intensité de la RVH. L'augmentation de la RVH est donc considérée comme une réponse adaptative positive (Millet et al., 2011). En effet plus la RVH est grande, meilleure est la \dot{V}_E et la SaO_2 à l'exercice maximal en altitude (Benoit et al., 1995). En haute altitude, les grimpeurs ayant les meilleures réponses ventilatoire ont les meilleures performances (Schoene et al., 1984). De plus l'augmentation de la RVH permet à l'acclimatation de se poursuivre malgré l'influence inhibitrice de l'alcalose respiratoire causée par l'hyperventilation (Dempsey and Forster, 1982).

L'hyperventilation va permettre l'augmentation de la PAO_2 et donc de la PaO_2 mais pas suffisamment pour atteindre les valeurs du niveau de la mer (Wagner et al., 1986). En effet l'amélioration de la PAO_2 qui peut être atteinte grâce à l'hyperventilation est limitée par

l'espace mort physiologique et la PIO_2 . En plaine, le gradient PIO_2 - PAO_2 est proche de 50 mmHg au repos et de 30 mmHg à l'exercice maximal. Lors de l'exercice en haute altitude (5300 m), la différence diminue à 19 mmHg (Calbet et al., 2003a). A une hypoxie simulée équivalente à l'Everest, la différence diminue à 12 mmHg au repos et reste proche de cette valeur à l'exercice maximal (Sutton et al., 1988). Malgré un niveau de \dot{V}_E élevé, une diminution de la PAO_2 en altitude est inévitable. Et, suite à cette baisse de PAO_2 , la PaO_2 et la SaO_2 chutent, réduisant ainsi le CaO_2 et le transport d'oxygène vers les tissus (Fulco et al., 1998).

En hypoxie chronique

En hypoxie chronique, après la phase transitoire de léger déclin lors de la phase aiguë, l'amélioration de la \dot{V}_E va se poursuivre (Bärtsch et Gibbs, 2007; Schoene, 2005) (figure 9). Pour maintenir cette hyperventilation des adaptations vont être nécessaires. En effet la \dot{V}_E est régulée non seulement pour maintenir la pression d' O_2 constante, mais aussi pour assurer l'équilibre acido-basique. L'organisme ne peut donc pas maintenir constants à la fois la pression d' O_2 et l'équilibre acido-basique. Cet équilibre peut être rétabli par l'action des reins qui augmentent l'évacuation des bicarbonates alcalins dans les urines, laquelle augmente à son tour la concentration d'ions H^+ dans le sang. Ainsi la perte d'acidité par la respiration peut être compensée et l'équilibre acido-basique du corps réinstauré. Cependant l'excrétion rénale des bicarbonates est un processus relativement lent. A 2200 m, l'alcalose est complètement compensée après 4 jours (Dempsey et al., 1972) mais pas à une altitude de 4000 m (Lundby et al., 2004a) ou plus (Wagner et al., 2002). A 4 000 m, l'acclimatement nécessite de 7 à 10 jours. D'autres adaptations sont donc nécessaires pour expliquer le maintien de l'hyperventilation pendant ce laps de temps.

Plusieurs autres mécanismes sont envisagés: 1) un retour à la normale du pH du liquide céphalo-rachidien entourant le centre respiratoire malgré la persistance d'une alcalose sérique; 2) une sensibilité accrue du corpuscule carotidien à l'hypoxie; 3) une réponse accrue du mécanisme de contrôle respiratoire au CO_2 . Un rôle prédominant est attribué à une augmentation progressive de la sensibilité hypoxique des corpuscules carotidiens dans les premières heures ou les premiers jours qui suivent une montée en altitude (Hahn et al.,

2001). L'hypoxie chronique conduit même à un grossissement (poids et taille) des corps carotidiens (Arias-Stella et Valcarcel, 1976; Heath et al., 1985). L'acclimatation ventilatoire est donc due à une meilleure sensibilité des chémorécepteurs périphériques qui répondent plus facilement à l'hypoxie (Dempsey et Forster, 1982; Sato et al., 1992). Le processus d'acclimatement permet en effet à la \dot{V}_E d'augmenter en réponse à une faible PaO_2 malgré une diminution de la pression de CO_2 .

La cinétique d'augmentation de la \dot{V}_E est d'au moins 10 à 14 jours chez l'Homme avant de se stabiliser (Dempsey et Forster, 1982; Sato et al., 1992). L'amplitude et la durée nécessaire à l'acclimatation ventilatoire à l'hypoxie est très variable entre les individus. Le temps nécessaire à l'acclimatement augmente avec l'altitude puisque la compensation rénale met plus longtemps pour se produire lorsque l'augmentation de la \dot{V}_E et des ajustements acido-basique est plus forte. Ainsi, alors qu'un acclimatement à 3 000 m peut nécessiter 3 à 5 jours pour une personne résidant au niveau de la mer, pour des altitudes au-delà de 6 000 à 8 000 m, il peut nécessiter 6 semaines ou plus (Bärtsch et Saltin, 2008).

2.1.2 Evolution à l'exercice

A l'exercice en hypoxie aiguë, la \dot{V}_E est augmentée à un niveau donné de puissance par rapport au niveau de la mer (Calbet et al., 2003b; Dempsey et al., 1977) (figure 10). A l'exercice maximal, Wehrlin et Hallén (2006) ont observé que $\dot{V}_{E\text{max}}$ aurait tendance à augmenter de 2,1% tous les 1000 m pour des altitudes allant jusqu'à 2800 m ($p = 0,07$). A 3000 m, (Benoit et al., 1995) ont noté une diminution significative de la $\dot{V}_{E\text{max}}$ chez des sujets moyennement entraînés ($\dot{V}\text{O}_{2\text{max}} = 50,7 \pm 6,2 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). A cette même altitude, Lawler et al. (1988) n'ont pas observé de changement de $\dot{V}_{E\text{max}}$ chez les athlètes ($\dot{V}\text{O}_{2\text{max}} = 64,5 \pm 2,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) alors que la $\dot{V}_{E\text{max}}$ des sédentaires augmentait de 10%. A 4500 m, la $\dot{V}_{E\text{max}}$ diminue chez les entraînés mais pas chez les sédentaires (Mollard et al., 2007b). A 5300 m chez des athlètes, il a été observé une hyperventilation au repos, à l'exercice sous-maximal (+72%) et une diminution de 22% de $\dot{V}_{E\text{max}}$ (Calbet et al., 2003a). A l'exercice maximal en hypoxie aiguë, la $\dot{V}_{E\text{max}}$ des athlètes semble donc limitée pour des altitudes supérieures à 3000 m. Cette diminution de $\dot{V}_{E\text{max}}$ pourrait s'expliquer par le coût énergétique trop important du travail des muscles respiratoires. Même si la densité de l'air est diminuée en

altitude, la part de $\dot{V}O_2$ nécessaire pour soutenir le travail des muscles respiratoires est supérieure par rapport au niveau de la mer (Schoene, 2005). L'hyperventilation va donc consommer une part plus importante de l'énergie et va générer une fatigue supplémentaire. Le coût de la ventilation deviendrait peut être trop important par rapport à la quantité d' O_2 captée par les poumons. De plus, chez les sportifs entraînés en endurance, la RVH est généralement plus faible que chez les sédentaires (Mollard et al., 2007b, 2007c) ce qui pourrait aussi expliquer leur limitation de la \dot{V}_E . Le statut d'entraînement des athlètes pourrait être défavorable à l'adaptation ventilatoire en hypoxie et expliquer les différences avec les sédentaires. Cette variabilité ventilatoire contribue très largement aux différentes réponses observées en termes de performance (répondeurs ou non-répondeurs) (Townsend et al., 2002).

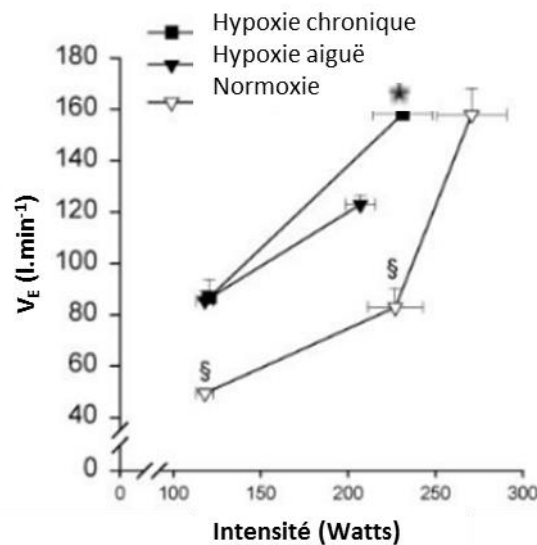


Figure 10. Evolution de la ventilation (V_E) pendant l'exercice sous-maximal et maximal en hypoxie aiguë et chronique (5260 m) par rapport au niveau de la mer. §Différence significative à la même intensité absolue d'exercice par rapport à l'hypoxie ($p < 0,05$). * Différence significative avec l'hypoxie aiguë ($p < 0,05$) (Calbet et al., 2003b).

En hypoxie chronique, la \dot{V}_E à l'exercice sous-maximal est la même qu'en hypoxie aiguë (Lundby et al., 2004a). La $\dot{V}_{E_{\max}}$ est similaire au niveau de la mer (Beidleman et al., 1997; Calbet et al., 2003b; Lundby et al., 2004a) (figure 10). Marconi et al. (2004) ont observé une légèrement augmentation de la $\dot{V}_{E_{\max}}$ après 3 semaines à plus 5000 m mais avec de fortes variabilités interindividuelles.

Au repos que ce soit en hypoxie aiguë ou chronique, il y a une hyperventilation afin de limiter la chute de PaO_2 . A l'exercice, les résultats sont plus délicats à interpréter car de grandes différences interindividuelles sont observées. En hypoxie aiguë modérée, il semble y avoir une légère augmentation de la $\dot{V}_{E_{\max}}$ par rapport à la plaine. Cependant cette hyperventilation est limitée chez les athlètes. En haute altitude, la $\dot{V}_{E_{\max}}$ diminue et cette diminution survient pour des altitudes plus faibles chez les athlètes. L'hypothèse avancée pour expliquer cette diminution de $\dot{V}_{E_{\max}}$ est un coût énergétique trop important du travail des muscles respiratoires par rapport au bénéfice sur la PaO_2 . Un émoussement de la sensibilité des chémorécepteurs périphériques chez les athlètes est également envisagé. En hypoxie chronique, la $\dot{V}_{E_{\max}}$ est similaire par rapport niveau de la mer.

2.2 Les échanges gazeux

L'efficacité des échanges gazeux pulmonaires est reflétée par la $D(A-a)O_2$. Au repos, il n'y a pas de différence de $D(A-a)O_2$ en altitude par rapport à la plaine, les valeurs restent comprises entre 0-4 mmHg (Wagner et al., 2002). En revanche à l'exercice, un trouble des échanges gazeux a été mis en évidence (figure 11). La $D(A-a)O_2$ s'intensifie avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice et de l'altitude (Calbet et al., 2003a; Lovering et al., 2008; Torre-Bueno et al., 1985; Wagner et al., 1987). Chez les athlètes, le trouble est plus important que chez les sédentaires et cela s'aggrave à partir de 4500 m (Mollard et al., 2007b). La $D(A-a)O_2$ varie aussi en fonction de la masse musculaire mise en jeu : plus la masse est importante, plus la $D(A-a)O_2$ augmente (Calbet et al., 2009).

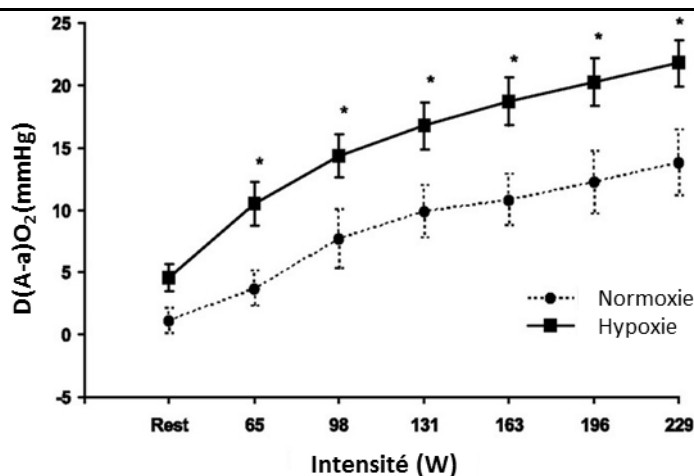


Figure 11. Evolution de la différence alvéolo-capillaire pendant l'exercice en plaine et à 4300 m.

* Différence significative avec la plaine ($p < 0,05$) (Lovering et al., 2008).

Après acclimatation, il y a une diminution de la $D(A-a)O_2$ quand on compare à la même charge absolue de travail (Calbet et al., 2008, 2003b). Cependant cette amélioration semble dépendante du temps d'exposition à l'hypoxie. La $D(A-a)O_2$ à l'exercice maximal est inchangée après 2 semaines d'acclimatation à 4100 m mais est améliorée après 8 semaines (Lundby et al., 2004a). De même Marconi et al. (2004) n'ont montré aucune amélioration de $D(A-a)O_2$ à l'exercice maximal pendant le 1^{er} mois d'une exposition à 5050 m. Comparé aux natifs en altitude, les acclimatés ont une $D(A-a)O_2$ qui reste supérieure à l'exercice maximal et sous-maximal (Brutsaert, 2007; Dempsey et al., 1971; Lundby et al., 2004a; Wagner et al., 2002; Zhuang et al., 1996).

En théorie, un trouble des échanges gazeux peut être dû à: la présence de shunts pulmonaires, une inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} et une limitation de la diffusion alvéolo-capillaire (figure 12).

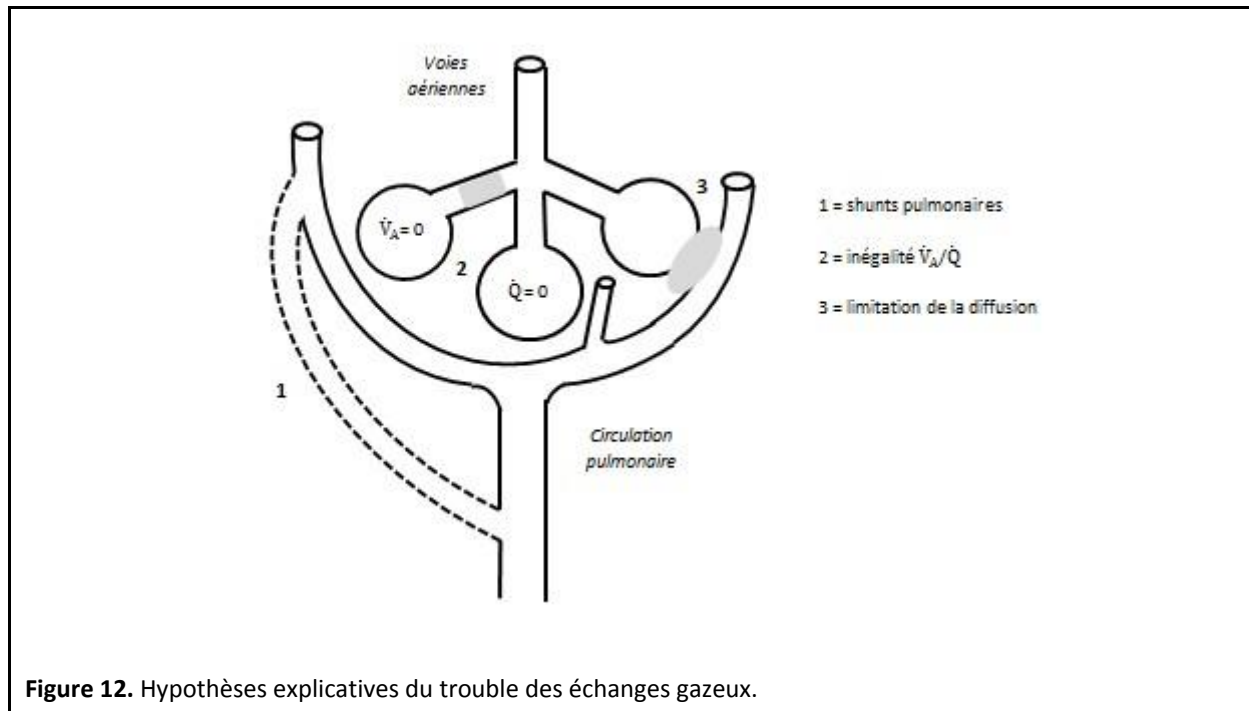


Figure 12. Hypothèses explicatives du trouble des échanges gazeux.

2.2.1 Shunts pulmonaires

Un shunt résulte du passage de sang systémique veineux, pauvre en O_2 , dans le système artériel systémique. Dans un système circulatoire normal, les shunts sont dus à des anastomoses entre les veines pulmonaires et les artères bronchiques et au drainage direct de la veine de Thébésius dans le cœur gauche. Cela occasionne une légère chute de PaO_2 et par conséquent une augmentation indirecte de la $D(A-a)O_2$.

Grâce à la technique d'élimination des gaz inertes l'équipe du Professeur Wagner a montré que les shunts pulmonaires représentent moins de 1% du \dot{Q}_c , avoisinant les 0,2% en normoxie et les 0,1% lors d'un exercice en altitude et ce quel que soit le niveau d'entraînement ($\dot{V}O_{2max}$ allant de 2 à 6 l.min⁻¹). L'effet de ces shunts sur les échanges gazeux est donc minime, augmentant de moins de 2 mmHg la $D(A-a)O_2$. En pourcentage, les shunts pulmonaires expliquent seulement 7% de la $D(A-a)O_2$ en normoxie et moins de 1% en hypoxie (Hopkins et al., 1998a; Jonk et al., 2007; Olfert et al., 2004; Podolsky et al., 1996; Rice et al., 1999).

2.2.2 Inégalité du rapport ventilation/perfusion

Toujours grâce à la technique d'élimination des gaz inertes, Wagner et ses collègues ont également montré que la contribution de l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} est faible en hypoxie aiguë surtout pour des intensités comprises entre 60 à 90% de $\dot{V}O_{2\max}$ (Torre-Bueno et al., 1985; Wagner et al., 1987, 1986). Cette inégalité s'atténue en altitude grâce à l'hyperventilation et grâce à une distribution sanguine plus uniforme (Capen et Wagner, 1982) suite à la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH, voir partie 4.3.4). Même à des altitudes extrêmes, elle n'est responsable que d'une faible proportion de l'hypoxémie observée chez le sujet sain (Wagner et al., 1987). Cependant, une altération importante du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} , pouvant s'accroître à l'effort en altitude (Gale et al., 1985; Wagner et al., 1986), peut apparaître lorsque la VPH est inhomogène et peut également être liée à un éventuel œdème interstitiel (Maggiorini et al., 2001).

2.2.3 Limitation de la diffusion alvéolo-capillaire

Le principal mécanisme qui limite les échanges gazeux pendant l'exercice en altitude est la diffusion (Torre-Bueno et al., 1985; Wagner et al., 1987, 1986). Torre-Bueno et al. (1985) ont montré que 50 à 60% de la $D(A-a)O_2$ est expliquée par la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire pendant l'exercice sous-maximal et cette part relative augmente à l'exercice maximal.

A partir des alvéoles, l' O_2 diffuse à travers la membrane alvéolo-capillaire pour parvenir jusqu'au sang en raison de l'existence d'un gradient entre la PAO_2 et la PaO_2 . En altitude avec la baisse de PAO_2 consécutive à la baisse de PIO_2 , le gradient de pression alvéolo-artériel, moteur de la diffusion, va diminuer. Ainsi, la pression motrice du transfert alvéolo-capillaire de l' O_2 va être réduite, et ce, plus la PIO_2 est basse (Wagner, 2000). Pour chaque diminution de 1 mmHg du gradient de pression alvéolo-capillaire, c'est 23 ml d' O_2 en moins qui traversent la membrane alvéolo-capillaire. Cette diminution de la vitesse de diffusion alvéolo-capillaire empêche une hématoxémie complète bien que la réserve diffusionnelle soit mobilisée. En plus du gradient de pression alvéolo-capillaire, la diffusion dépend aussi de la surface d'échange et de l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire.

Surface d'échange et épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire

Après une ascension rapide à des altitudes supérieures à 2500 m, certaines personnes peuvent développer un œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA) (Stream et Grissom, 2008). La pratique d'un exercice physique modéré à intense est un facteur favorisant le développement d'un OPHA (Durand et Préfaut, 2000). Malgré une littérature abondante, la physiopathologie de l'OPHA demeure encore obscure. En l'état actuel des connaissances, il semble que la VPH et l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires (Pap) jouent un rôle majeur dans l'apparition de l'OPHA (Durand et Préfaut, 2000; Hultgren et al., 1971; Kawashima et al., 1989). En effet, Maggiorini et al. (2001) ont montré que les personnes qui développent un OPHA à 4559 m, ont des Pap supérieures à 19 mmHg (comprises entre 20 et 26 mmHg) tandis que pour les sujets sains, elles sont en moyenne de 13 mmHg. Actuellement, l'hypothèse privilégiée pour expliquer la formation de l'OPHA est la théorie du « stress failure » (West, 2000). Lorsque la VPH est trop importante et inégalement répartie dans les capillaires pulmonaires (Hopkins et al., 2005), elle va causer une augmentation de la pression transmurale dans les capillaires pulmonaires (Maggiorini et al., 2001). Sous l'effet de la pression trop importante, la barrière alvéolo-capillaire va subir des altérations structurelles devenant ainsi plus perméable. Ce stress hémodynamique entraînerait une rupture des membranes endothéliales et/ou épithéliales des capillaires pulmonaires entraînant une fuite de fluide et de solutés, induisant alors un œdème interstitiel ainsi que l'initialisation d'un phénomène inflammatoire avec libération de marqueurs spécifiques.

L'œdème pulmonaire interstitiel se caractérise par une accumulation de fluide dans les espaces péri vasculaires et péribronchiques (Ge et al., 1997). Cette accumulation d'eau va avoir pour conséquences d'augmenter l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire et ainsi va limiter la diffusion. De plus, elle va également diminuer la surface d'échange en augmentant l'hétérogénéité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} (Podolsky et al., 1996). Sous l'effet des marqueurs de l'inflammation libérés et/ou la durée de l'exposition aux contraintes (exercice intense et/ou altitude), l'œdème interstitiel évolue vers un véritable œdème alvéolaire avec la présence d'un liquide d'œdème rosé (présence de globules rouges). L'OPHA est un œdème important, responsable d'une profonde altération de l'échangeur pulmonaire avec des valeurs de PaO₂ de 30 mmHg et de SaO₂ de 70% (Bärtsch et al., 2001).

D'autre part, parce qu'ils conditionnent la fixation de l'O₂ sur l'hémoglobine, l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ ainsi que le temps de transit des globules peuvent également limiter la diffusion.

Temps de transit des globules rouges

Un temps de transit diminué des globules rouges à travers les capillaires pulmonaires ne permettant pas un équilibre complet des gaz entre le gaz alvéolaire et le sang capillaire pourrait être un mécanisme impliqué dans le trouble des échanges gazeux. Cette réduction du temps de transit est attribuée aux grandes valeurs de \dot{Q}_c et est basée sur la relation négative qu'il existe entre le temps de transit pulmonaire et le \dot{Q}_c (Hopkins et al., 1996). Cependant, une augmentation de 10% du \dot{Q}_c n'a montré aucun effet sur la $D(A-a)O_2$ en haute altitude aiguë (Calbet et al., 2008). De plus, la $D(A-a)O_2$ est plus importante lors d'un exercice sous-maximal de vélo comparé à un exercice d'extension de genou alors que le \dot{Q}_c est le même (Calbet et al., 2009). Après acclimatation, la différence est encore plus importante ne pouvant être expliquée seulement par la petite différence de \dot{Q}_c (2 l.min⁻¹) (Calbet et al., 2009, 2008). L'explication avancée repose sur le fait qu'avec l'augmentation du \dot{Q}_c et de la VPH (voir partie 4.3.4), plus de capillaires pulmonaires sont recrutés. Ainsi, l'effet du \dot{Q}_c sur le temps de transit des globules rouges est atténué (Calbet et Lundby, 2009; Capen et Wagner, 1982). Ces expériences indiquent que pour des valeurs de \dot{Q}_c comprises entre 14 et 16 l.min⁻¹ les échanges gazeux pulmonaires ne sont pas limités par le \dot{Q}_c aussi bien en hypoxie aiguë que chronique (Calbet et al., 2008, 2009).

La diminution du temps de transit des globules rouges ne semble donc pas contribuer significativement au trouble des échanges gazeux en altitude. Toutefois de faibles valeurs de saturation veineuse en O₂ (à cause d'une importante extraction de l'O₂) associées à d'importantes valeurs de \dot{Q}_c , comme observées chez les athlètes pourraient rendre le temps de transit insuffisant et défavoriser la SaO₂ (Mollard et al., 2007b). En effet de faibles valeurs de saturation veineuse en O₂ nécessite que plus d'O₂ soit diffusé pour maintenir les mêmes valeurs de SaO₂. Bien que cela permette également d'améliorer le gradient de pression, de faibles valeurs de saturation veineuse sont associées à une vulnérabilité accrue des échanges

gazeux (Wagner, 1982). Cette hypothèse reste à confirmer. Le temps de transit des globules rouges n'est donc pas un facteur limitant des échanges gazeux en altitude chez les sédentaires. Cependant, pour les athlètes avec de faibles valeurs de saturation veineuse en O_2 , il pourrait s'avérer insuffisant.

Affinité de l'hémoglobine pour l' O_2

En hypoxie aiguë, l'hyperventilation va causer une alcalose et une hypocapnie qui ont pour conséquence de déplacer la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la gauche (effet Bohr). L'affinité de l' O_2 pour l'hémoglobine est donc améliorée (Dempsey et Forster, 1982; Wagner et al., 2007). Ainsi pour une même PaO_2 , la SaO_2 est meilleure mais reste que partiellement compensée par rapport au niveau de la mer (Lundby et al., 2006). Dans l'étude de Calbet et al. (2003a) à 5300 m, l'hyperventilation est associé à une augmentation du pH de 0,1 à l'exercice maximal permettant ainsi d'augmenter la SaO_2 de 8%. Les changements de pH semblent apparaître en haute altitude (4500 m) car en moyenne altitude (1000 et 2500) aucun changement n'a été mesuré (Mollard et al., 2007b). Aucune différence de taux de CO_2 ou de pH n'a été observé entre des athlètes et des sédentaires.

Au bout de quelques heures après la montée en altitude, il y a une augmentation de la concentration de 2,3-DPG dans les globules rouges (Hahn et Gore, 2001; Mairbäurl et al., 1986). Le 2,3-DPG est un métabolite de la glycolyse qui réduit l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 . Il est stimulé par l'augmentation du pH intracellulaire consécutif à l'hyperventilation. Cela induit un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, ainsi qu'une augmentation de la pression d' O_2 à laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en O_2 (Lenfant et al., 1971). Ce déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine facilite une libération de l' O_2 vers les tissus mais diminue en contrepartie la captation de l' O_2 au niveau des capillaires pulmonaires. Cependant en haute altitude, les effets de l'augmentation de la concentration de 2,3-DPG sur la courbe de l'oxyhémoglobine semblent être assez précisément compensés par ceux d'un pH élevé dans le sang en hypoxie aiguë. En hypoxie chronique, l'alcalose sanguine est réduite (Dempsey et al., 1972; Lundby et al., 2004a; Wagner et al., 2002). Ces résultats indiquent donc que l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 n'est pas un facteur limitant de la diffusion en altitude.

Les shunts pulmonaires représentent une part négligeable du trouble des échanges gazeux en altitude aussi bien au repos qu'à l'exercice. La contribution de l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} est également faible au repos mais augmente à l'exercice. La diffusion alvéolo-capillaire est le principal facteur limitant des échanges gazeux en altitude, en particulier chez les athlètes. Cette limitation est d'autant plus marquée que l'exercice est intense et l'altitude élevée. Chez les athlètes, un temps de transit des globules rouges trop court pourrait expliquer une limitation de la diffusion plus importante.

SYNTHESE

A l'exercice en altitude, les réponses pulmonaires observées ont des conséquences radicalement différentes : une hyperventilation permettant une limitation de l'hypoxémie et une altération des échanges gazeux qui à l'inverse augmente l'hypoxémie. Chez les athlètes à l'exercice, l'hyperventilation est limitée et la limitation de la diffusion est plus importante.

3 Réponses hématologiques à l'altitude

Dès les premières heures après l'arrivée en altitude, le volume plasmatique commence à diminuer provoquant une augmentation de la concentration en hémoglobine ([Hb]) et donc de l'hématocrite. Cette hémococoncentration a parfois pu être interprétée à tort comme une augmentation du nombre total de globules rouges circulants en hypoxie aiguë. En effet l'augmentation des globules rouges ne peut pas se faire avant 3 à 4 jours puisqu'il s'agit du temps nécessaire entre l'augmentation de l'érythropoïétine (EPO) et la libération des jeunes globules rouges (Fisher, 1993) (figure 13). La sécrétion accrue d'EPO commence après 90 minutes d'exposition pour atteindre un pic au bout de 24 à 48h. La stimulation de la sécrétion d'EPO va dépendre de plusieurs facteurs. Elle est fonction du degré d'hypoxie : + 20 à 30% à 2000 m contre + 300% à 4500 m (Richalet et al., 1999) et semble apparaître pour

altitudes supérieures à 2000 m (Ge et al., 2002). Le plus important des facteurs est la grande variabilité interindividuelle de la sécrétion d'EPO qui peut être expliquée par des facteurs génétiques (Ge et al., 2002). Vingt-quatre heures après une exposition à 2800m, l'augmentation de la sécrétion de l'EPO variait de – 41 à + 400% d'où la notion de répondeurs et non répondeurs à l'altitude.

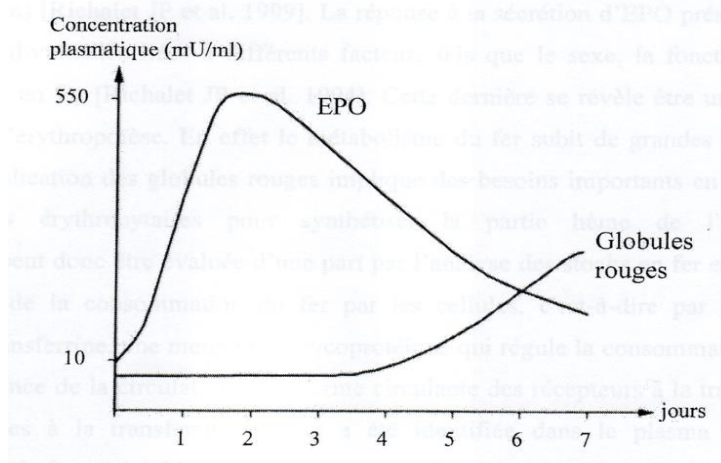


Figure 13. Cinétique de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO) et du volume de globules rouges (Richalet and Herry, 2003).

L'augmentation de la [Hb] est une des principales adaptations en hypoxie chronique (Calbet et al., 2006). A 2300 m, elle est augmentée de 15% après 21 jours d'exposition (figure 14) (Schuler et al., 2007). Des augmentations d'environ 40% de la [Hb] ont été observées après acclimatation en haute altitude (+ 5000 m) (Calbet, 2003; Cerretelli, 1976) malgré une normalisation de volume plasmatique. Quant à la masse des globules rouges, elle semble augmentée mais les études rapportent des résultats contradictoires surtout pour des altitudes modérées. La plus faible stimulation en moyenne altitude par rapport à la haute altitude accentue certainement la variabilité interindividuelle dans la sécrétion de l'EPO. Sawka et al. (2000) n'ont trouvé aucun changement de la masse des globules rouges après 3 semaines à 4000 m. De même, Gore et al. (2006) et Abellán et al. (2005) n'ont pas observé d'augmentation de la production de globules rouges après 4 semaines d'hypoxie intermittente entre 4000 – 5000 m. Toutefois, une modeste augmentation (11%) a été observée après 6 mois d'exposition à une hypoxie intermittente à 3550 m (Heinicke et al., 2003; Prommer et al., 2007). Une augmentation de 14% a été mesurée après 6 semaines d'une exposition à une altitude moyenne de 5000 m (Böning et al., 1997). D'importants

changements (+ 40%) ont été observés après 126 jours à 5500 m (Pugh, 1964) ou 1 an à 4550 m (Reynafarje et al., 1959). Le niveau d'altitude mais aussi le temps d'exposition sont donc des paramètres déterminants.

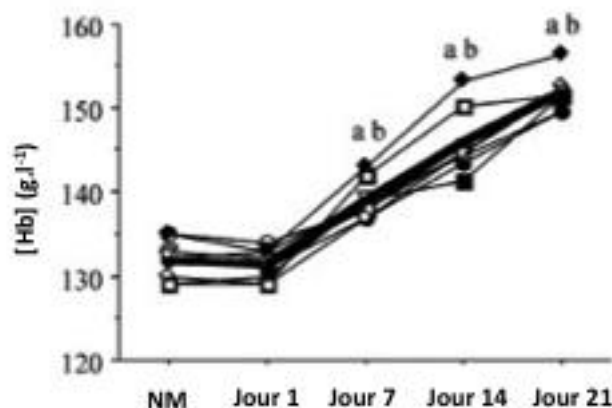


Figure 14. Evolution de la concentration en hémoglobine ([Hb]) lors d'un séjour de 21 jours à 2340 m. ^a Différence significative avec la plaine ($p < 0,05$). ^b Différence significative avec le jour précédent ($p < 0,05$). Les résultats sont présentés de manière individuelle pour les 8 sujets avec la moyenne matérialisée par la ligne plus épaisse (Schuler et al., 2007).

SYNTHESE

En hypoxie aiguë, l'augmentation de la [Hb] est due à une diminution du volume plasmatique tandis qu'en hypoxie chronique, le volume plasmatique se normalise et la masse des globules rouges augmente. Toutefois les réponses hématologiques en hypoxie chronique sont très interindividuelles et participent à la notion de répondeurs et non répondeurs à l'altitude.

4 Réponses cardiovasculaires à l'altitude

4.1 Débit cardiaque

A ce jour, il n'existe pas de consensus dans la littérature sur l'évolution du \dot{Q}_c en hypoxie aiguë. Dans les premiers temps de l'exposition à l'altitude, le \dot{Q}_c au repos ne semble pas affecté (Hopkins et al., 2003; Reeves et al., 1987; Wolfel et al., 1991) ou est légèrement augmenté (Wagner et al., 1986). A l'exercice sous maximal, pour une intensité donnée, le \dot{Q}_c serait augmenté par rapport au niveau de la mer (Stenberg et al., 1966; Wagner, 2000) tandis qu'à l'exercice maximal, plusieurs auteurs observent une diminution du $\dot{Q}_{c_{\max}}$ (Calbet et al., 2008; Ghofrani et al., 2004; Hopkins et al., 2003). A 5300 m, Calbet et al. (2003a) ont mesuré une diminution de 17% de $\dot{Q}_{c_{\max}}$. A ~2700 m, Peltonen et al. (2001) indique une légère mais significative diminution de $\dot{Q}_{c_{\max}}$ ($26 \pm 3,4$ vs $29 \pm 2,4$ l.min⁻¹). En revanche pour d'autres auteurs, le $\dot{Q}_{c_{\max}}$ n'est pas diminué mais apparaît à une charge maximale inférieure (Horstman et al., 1980; Hughes et al., 1968; Reeves et al., 1987; Stenberg et al., 1966; Wagner et al., 1986) (figure 15). Dans l'étude de Mollard et al. (2007b), le $\dot{Q}_{c_{\max}}$ reste constant pour des altitudes allant jusqu'à 4500 m aussi bien chez les athlètes que les sédentaires.

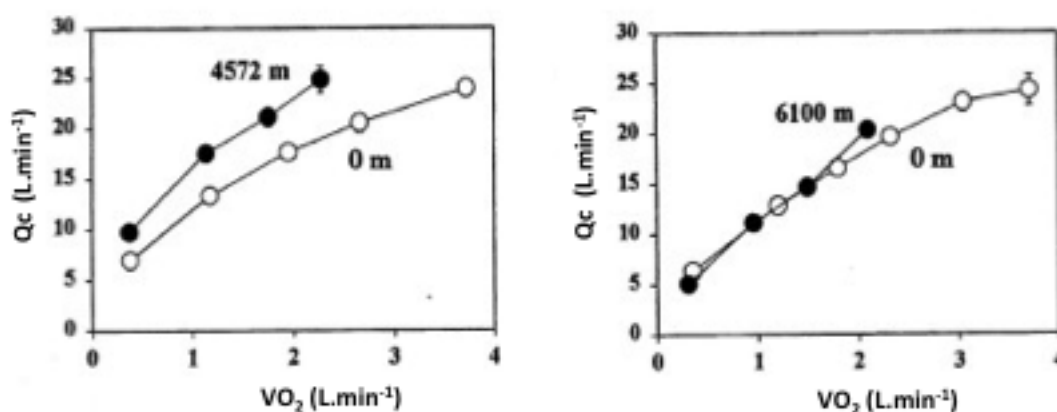


Figure 15. Débit cardiaque pendant l'exercice (consommation d'O₂) au niveau de la mer et après une exposition aiguë à 4572 m (à gauche) et après un séjour prolongée à 6100 m (Wagner et al., 1986).

Après quelques jours, le \dot{Q}_c diminue jusqu'à des valeurs proches de celles de la mer (figure 15). Une diminution est également observée à l'exercice maximal. Depuis la publication pionnière de Pugh et al. (1964), de nombreuses études ont confirmé la réduction de $\dot{Q}_{c_{max}}$ en hypoxie chronique et ont montré que plus l'altitude est élevée, plus la réponse est accentuée (Cornolo et al., 2004; Ferretti et al., 1990; Grover et al., 1976; Hopkins et al., 2003; Horstman et al., 1980; Hughson et al., 1994; Saltin et al., 1968b; Sutton et al., 1988). Par exemple, Saltin et al. (1968b) ont observé une diminution de 22% de $\dot{Q}_{c_{max}}$ après 2 semaines à 4300 m. Calbet et al. (2003b) confirment que cette diminution est toujours présente après 9 à 10 semaines d'acclimatation en haute altitude (5260 m). D'ailleurs, elle est aussi observée chez des natifs à 4100 m faisant un exercice à 5260 m (Wagner et al., 2002).

Les mécanismes responsables de la diminution du $\dot{Q}_{c_{max}}$ ne sont pas encore très bien connus surtout en altitude chronique. En principe, la réduction du \dot{Q}_c résulte : soit d'une défaillance du système cardiovasculaire, soit est le résultat des mécanismes de régulations visant à protéger le cœur lui-même ou le système nerveux central de dommages hypoxiques (Reis et al., 1994).

4.2 Fréquence cardiaque

4.2.1 Evolution en altitude

En hypoxie aiguë, la FC de repos n'est pas modifiée pour des altitudes modérées (Sime et al., 1974; Stowhas et al., 2013) mais elle augmente en haute altitude (Grover et al., 1986; Klausen, 1966; Reeves et al., 1987). A l'exercice sous-maximal, la FC est augmentée en moyenne altitude (Peltonen et al., 2001) ainsi qu'en haute altitude (Reeves et al., 1987). Il a été démontré que la FC_{max} s'atténue progressivement avec l'élévation d'altitude, avec des pertes moyennes de 25 bpm à des altitudes proches de 6000 m (figure 16). A ~2700 m, Peltonen et al. (2001) ont mesuré une faible mais significative diminution de FC_{max} (177 ± 15 vs 181 ± 11 bpm). A 5300 m, la FC_{max} passe de 193 ± 6 bpm au niveau de la mer à 179 ± 6 bpm en altitude (Benoit et al., 1995).

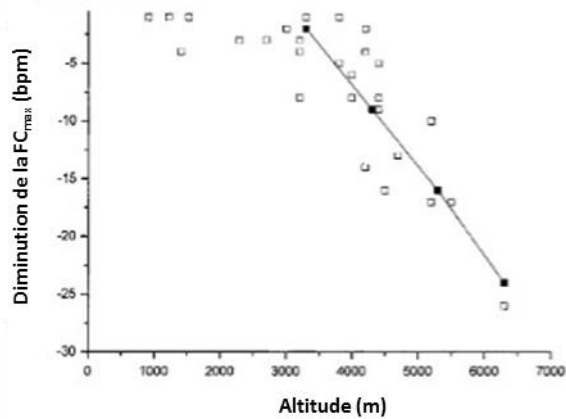


Figure 16. Diminution de la FC_{max} (différence entre les valeurs en plaine et en altitude) en hypoxie aiguë. Les résultats présentés sont une compilation de 28 études différentes (Lundby et al., 2001a).

L'influence du statut d'entraînement sur la diminution de la FC_{max} est un sujet encore soumis à controverse. En effet, certaines études ne montrent pas de différence de FC_{max} entre les athlètes et les sédentaires (Chapman et al., 1999; Gore et al., 1996; Lawler et al., 1988; Squires et Buskirk, 1982). En revanche dans d'autres études, les athlètes subissent une perte plus importante de FC_{max} que les sédentaires (Benoit et al., 2003; Martin et O'Kroy, 1993; Mollard et al., 2007a). Ces différences s'accroissent avec l'élévation de l'altitude à partir de 1500 m (figure 17). De plus chez les athlètes, la baisse est significative à partir 1000 m alors que chez les sédentaires elle n'apparaît qu'à partir de 2500 m (Mollard et al., 2007a). Ces différences de résultats entre les études pourraient s'expliquer par les caractéristiques physiologiques des athlètes.

En hypoxie chronique, la FC au repos diminue (Grover et al., 1986) ainsi qu'à l'exercice sous maximal même à des altitudes modérées (~2300 m) par rapport à l'hypoxie aiguë (Sime et al., 1974). Toutefois, même après acclimatation les valeurs de FC restent plus élevées qu'au niveau de la mer (Wolfel et al., 1998, 1991). Après acclimatation, la FC_{max} est particulièrement abaissée par rapport au niveau de la mer (Boushel et al., 2001; Cornolo et al., 2004; Hopkins et al., 2003; Hughson et al., 1994; Savard et al., 1995; Wagner, 2000). Cette baisse s'accroît avec l'augmentation du temps d'exposition et le niveau d'altitude (Lundby et al., 2001b; Savard et al., 1995).

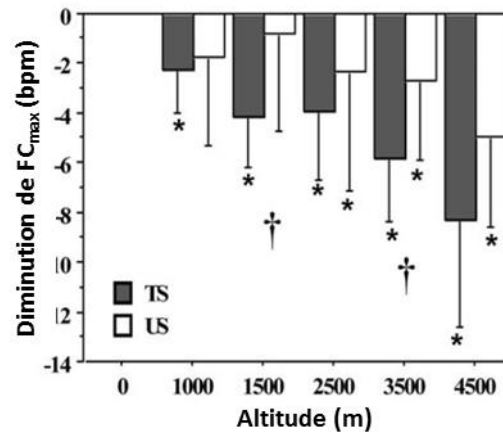


Figure 17. Diminution de la FC_{max} (différence entre les valeurs en plaine et en altitude) en hypoxie aiguë pour des athlètes entraînés (TS) et des personnes sédentaires (US). * Différence significative avec le niveau de la mer ($p < 0,05$). † Différence significative avec le groupe non entraîné ($p < 0,05$) (Mollard et al., 2007a).

4.2.2 Influence du système nerveux autonome

En hypoxie aiguë, l'hypoxémie induite lors de la montée en altitude active l'axe sympathico-adrénergique par le biais des chémorécepteurs et du réflexe d'hyperventilation (Cunningham et al., 1965). Il n'y a plus de doute sur l'activation du système nerveux sympathique durant une exposition à court et long terme en haute altitude (Calbet, 2003; Favret et Richalet, 2007; Hansen et Sander, 2003; Hopkins et al., 2003; Hughson et al., 1994; Mazzeo et al., 1991). Cette augmentation de l'activité sympathique, proportionnelle au degré d'hypoxie, induit une stimulation des récepteurs cardiaques β -adrénergiques par les nerfs cardiaques sympathiques et par la circulation d'adrénaline (Mazzeo, 2008). La concentration en adrénaline plasmatique et urinaire augmente en hypoxie aiguë (Hopkins et al., 2003; Mazzeo et al., 1994) alors que la concentration en noradrénaline n'augmente progressivement qu'après quelques jours d'exposition (Mazzeo et al., 1994; Reeves et al., 1992; Richalet et al., 1989). En parallèle, il a été mis en évidence une diminution de l'activité du système parasympathique (Hughson et al., 1994).

L'augmentation du tonus sympathique et le retrait vagal observés lors de l'hypoxie aiguë expliquent la tachycardie observée au repos et à l'exercice sous maximal. En altitude modérée, le stress hypoxique ne semble pas suffisant pour qu'il y ait une augmentation de la FC de repos tandis qu'à l'exercice sous maximal, la FC augmente certainement sous l'effet de la combinaison des stress hypoxique et d'effort. Les mécanismes de la baisse de FC_{max} en hypoxie aiguë ne sont pas encore aujourd'hui clairement définis. Lundby et al. (2001) ont constaté que les concentrations de noradrénaline restent inchangées en hypoxie aiguë par rapport au niveau de la mer à l'exercice maximal. L'explication avancée par ces auteurs est l'existence d'une désensibilisation postganglionnaire consécutive à une détérioration de la fonction des récepteurs β -adrénergiques cardiaques plutôt qu'une baisse de l'activité sympathique.

Pendant l'acclimatation, la concentration en noradrénaline augmente progressivement avec la durée d'exposition hypoxique pour atteindre un plateau (Mazzeo et al., 1991; Richalet et al., 1988) alors que l'adrénaline augmente rapidement en hypoxie aiguë puis reste stable (Mazzeo et al., 1994). La diminution de la FC en hypoxie chronique ne semble donc pas due à un manque de sécrétion de catécholamines. Elle serait plutôt le reflet d'une diminution de la réponse cardiaque aux catécholamines (Richalet et al., 1988) à cause d'une downregulation des récepteurs β -adrénergiques cardiaques (Favret et al., 2001; Kacimi et al., 1992; Voelkel et al., 1981; Wagner, 2000) ainsi que d'une diminution de leur nombre (Antezana et al., 1994; Favret et al., 2001). Cette downregulation serait causée par une détérioration de la structure des récepteurs à force d'être confrontée à de fortes concentrations de catécholamines (Dzimiri, 1999). Plus récemment, Hopkins et al. (2003) ont suggéré que les récepteurs α -adrénergiques pourraient également jouer un rôle dans la régulation de la FC pendant l'acclimatation à l'altitude. D'autre part, un changement progressif vers une tonalité supérieure du système parasympathique a été observé en hypoxie chronique (Boushel et al., 2001; Cornolo et al., 2004). En effet, la chute de FC est atténuée par l'administration d'atropine, indiquant qu'elle est en partie attribuable à l'augmentation de l'influence du système nerveux parasympathique associée à une réduction du rôle du système nerveux sympathique (Hartley et al., 1974). De plus, Kacimi et al. (1993) ont montré une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques après 30 jours d'exposition chez les rats. A l'exercice maximal, la baisse de la FC est essentiellement expliquée par la

downregulation des β -récepteurs adrénergiques et l'upregulation des récepteurs muscariniques (Favret et Richalet, 2007).

Le \dot{Q}_c étant le produit de la FC et du VES, une diminution de la FC, comme à l'exercice maximal en hypoxie aiguë et chronique pourrait causer une diminution de $\dot{Q}_{c_{\max}}$. Cependant, cela ne semble pas être le mécanisme principal puisqu'en hyperoxie la FC_{\max} est augmentée sans changement significatif du $\dot{Q}_{c_{\max}}$ (Calbet et al., 2003b). De plus, une augmentation de la FC_{\max} par prise médicamenteuse pour atteindre les niveaux de la mer ne permet pas d'augmenter le $\dot{Q}_{c_{\max}}$ ou la $\dot{V}O_{2\max}$ (Boushel et al., 2001).

Suite à la diminution de PaO_2 en hypoxie aiguë, une tachycardie est observée au repos (uniquement en haute altitude) et à l'exercice sous-maximal. Elle est due à une augmentation du tonus sympathique tandis qu'il y a baisse du tonus vagal. A l'exercice maximal, la diminution de FC_{\max} est expliquée par une atteinte de la fonction des récepteurs β -adrénergiques cardiaques. Les athlètes sont plus sensibles à la diminution de FC_{\max} avec une baisse plus importante et significative à des altitudes plus faibles en comparaison aux sédentaires. Après acclimatation, la FC diminue au repos, à l'exercice sous-maximal et maximal. Seule la FC_{\max} atteint des valeurs inférieures à celles observées au niveau de la mer. La diminution de la FC serait due principalement à une atteinte de la structure des récepteurs β -adrénergique et/ou une augmentation du tonus vagal. Bien que la FC_{\max} diminue en hypoxie aiguë et chronique, son rôle dans la diminution du $\dot{Q}_{c_{\max}}$ ne semble pas déterminant.

4.3 Volume d'éjection systolique

4.3.1 Evolution en altitude

Globalement, le VES au repos et à l'exercice sous-maximal est un paramètre qui varie peu en hypoxie aiguë même à de hautes altitudes. Les valeurs sont ou légèrement diminuées ou

restent identiques aux valeurs en plaine (Grover et al., 1986; Hopkins et al., 2003; Peltonen et al., 2001; Wagner et al., 1986; Wolfel et al., 1991). Par contre en ce qui concerne le VES_{max} , il semble qu'il soit plus faible (Hopkins et al., 2003). C'est ce que mentionne aussi Peltonen et al. (2001) pour qui le VES_{max} diminue de 7% à 2500 mètres. Cependant l'évolution du VES_{max} en hypoxie aiguë n'est pas encore clairement établie.

Après quelques jours en altitude, le VES au repos commence à diminuer significativement (Grover et al., 1976; Klausen, 1966) et il se stabilise après une à deux semaines (Alexander et Grover, 1983; Klausen, 1966; Mazzeo, 2008). Le VES après 5 jours à 2380 m est 15% inférieur par rapport au niveau de la mer (Sime et al., 1974), après 10 jours à 3100 m, il était 16 % inférieur et après 21 jours à 4300 m, il était diminué de 25% (Bärtsch et Gibbs, 2007). Le VES_{max} est également diminué (Alexander et al., 1967; Alexander et Grover, 1983; Richalet et al., 1988; Saltin et al., 1968b).

L'évolution du VES dépend de plusieurs facteurs : la contractilité et l'hypoxie du myocarde, la précharge qui est fonction du retour veineux et la postcharge qui est fonction des résistances vasculaires périphériques ou pulmonaires.

4.3.2 Contractilité et hypoxie du myocarde

Il a été suggéré qu'en altitude, à cause de la baisse de la disponibilité en O_2 , le myocarde pourrait autolimiter sa propre fonction contractile (Alexander et al., 1967; Noakes et al., 2001). Cependant, il est peu probable que la baisse de VES soit due à des changements intrinsèques de la contractilité myocardique. En effet aucun signe d'altération de la fonction myocardique n'a été mis en évidence même en très haute altitude (Boussuges et al., 2000). La contractilité cardiaque augmente même les premiers jours en altitude au repos et à l'exercice sous-maximal (Reeves et al., 1987; Wagner et al., 1986). Même à des altitudes extrêmes, la fonction systolique ventriculaire gauche semble être bien préservée, voir même augmentée chez des sujets sains acclimatés (Boushel et al., 2001).

La possibilité d'un manque d' O_2 pour le myocarde est encore moins probable. L'approvisionnement en O_2 du myocarde est maintenu chez les sujets sains à l'exercice maximal à des altitudes de 7625 m quand le $\dot{Q}c_{max}$ est diminué de 40 à 50% (Sutton et al.,

1988). En hypoxie aiguë, la dilatation des artères coronaires par l'augmentation de l'activité sympathique (DiCarlo et al., 1988) permet une élévation du flux sanguin. Ainsi le transport d'O₂ dans le myocarde est maintenu malgré une réduction du CaO₂ et malgré l'augmentation de $\dot{V}O_2$ lors d'un effort (Wyss et al., 2003). En hypoxie chronique, le flux coronaire est diminué mais, l'acclimatation permettant le retour du CaO₂ proche de sa valeur en plaine, le transport d'O₂ vers le myocarde est donc également préservé (Bärtsch et Gibbs, 2007). Une limitation du VES par une hypoxie du myocarde ou un défaut de contractilité semble peu probable puisque ces fonctions sont préservées à l'exercice à très haute altitude.

4.3.3 Diminution de la précharge

En altitude, une sortie d'eau de l'espace vasculaire accrue, une perte plus élevée de vapeur d'eau causée par l'hyperventilation et l'environnement sec, une plus grande sudation et diurèse (par excrétion rénale d'ions bicarbonates pour compenser l'alcalose respiratoire), entraînent une diminution du volume plasmatique et donc une diminution du volume sanguin (Hogan et al., 1973). Dans les premières semaines en haute altitude, une réduction du volume plasmatique de 20% à 3800 m jusqu'à 4500 m a été mesurée (Grover et Bärtsch 2001). Cette perte de plasma occasionne une réduction du retour veineux et donc un moindre remplissage du ventricule. Il a été montré qu'une importante perte hydrique, peut être à l'origine de la diminution des pressions de remplissage cardiaque observée en altitude (Reeves et al., 1987). Le retour veineux pourrait également être diminué par une réduction de la pompe musculaire consécutive à la baisse de la charge en altitude (Grover et al., 1986). La précharge ainsi diminuée peut conduire à une diminution du VES via la loi de Frank-Starling. Cependant lorsque le volume plasmatique est augmenté cela ne se traduit pas par une augmentation du $\dot{Q}_{c_{max}}$ (Alexander et al., 1967; Calbet et al., 2004). De plus que ce soit en hypoxie aiguë ou chronique, le $\dot{Q}_{c_{max}}$ est normalisé lorsque les valeurs de PaO₂ et SaO₂ sont rétablies à des valeurs similaires à celles de la mer. Le mécanisme à l'origine de la réduction du $\dot{Q}_{c_{max}}$ est donc directement en lien avec la PaO₂ (Boushel et al., 2001; Calbet et al., 2003b).

4.3.4 Augmentation de la postcharge

La postcharge rassemble les forces contre lesquelles le ventricule doit lutter pour éjecter le sang. Elle est donc sensible aux variations de la résistance artérielle que peuvent engendrer une augmentation de la pression artérielle. Si la pression, et donc aussi les résistances, augmentent à l'extérieur du ventricule, la postcharge augmente et par conséquent, le volume de sang éjecté dans la circulation est diminué.

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) est décrite depuis fort longtemps que ce soit pour une exposition aiguë ou chronique en altitude (Fishman, 1976; Reid, 1986). L'hypoxie, par l'intermédiaire de la stimulation des chémorécepteurs périphériques, affecte directement le tonus vasculaire des vaisseaux pulmonaires (Heistad et Abboud, 1980) en provoquant une constriction du muscle lisse vasculaire dans les artères pulmonaires. Il s'agit d'un mécanisme de protection permettant de préserver un bon rapport \dot{V}_A/\dot{Q} afin de maintenir la PaO_2 et le transport d' O_2 vers les tissus (Brimioulle et al., 1996). L'augmentation de la résistance du système vasculaire pulmonaire (RVP) et de la P_{ap} qui s'ensuit éloigne le sang des alvéoles hypoventilées à faible PAO_2 pour le diriger vers les alvéoles mieux ventilées. La perfusion artérielle pulmonaire est ainsi adaptée aux zones des poumons qui sont bien ventilées, ce qui fournit un nouveau moyen de préserver la PaO_2 . La VPH est multifactorielle et comprend une augmentation de l'activité sympathique (Duplain et al., 1999; Reeves et al., 1992) et des niveaux d'endothéline-1 (Sartori et al., 1999) ainsi qu'une diminution de la disponibilité de l'oxyde nitrique (NO) (Busch et al., 2001; Duplain et al., 2000; Schoene et al., 1988).

Cette réponse physiologique à l'hypoxie, bénigne au départ, peut poser problème lorsque les poumons doivent faire face à une hypoxie globale, comme en altitude. La généralisation de la VPH à l'ensemble du lit vasculaire pulmonaire conduit à une hypertension pulmonaire augmentant ainsi la postcharge ventriculaire droite (Garcia et al., 1999). De cette manière, le VES du ventricule droit peut être diminué (Marcus et al., 2001). Ce phénomène peut même dans certains cas être délétère en entraînant un œdème pulmonaire et/ou une défaillance du cœur droit (Maggiorini et Léon-Velarde, 2003; Reeves et al., 1987).

De plus une surcharge chronique de pression sur le ventricule droit peut jouer un rôle dans la réduction du VES du ventricule gauche. En effet quand le ventricule droit se dilate à cause de l'augmentation de RVP, le volume diastolique du ventricule gauche est réduit. L'hypertension pulmonaire provoque la déviation du septum interventriculaire vers le ventricule gauche, ce qui altère la géométrie du ventricule gauche et cause des retards de remplissage (Louie et al., 1992). En hypoxie aiguë, le trouble du remplissage est contré par une amélioration de la contraction auriculaire jusqu'à 4500 m au repos (Allemann et al., 2004). Allemann et al., (2004), Marcus et al. (2001) suggèrent que les altérations fonctionnelles du ventricule droit sont responsables des modifications pré et postcharge du ventricule gauche ce qui se traduit en bout de chaîne par une diminution du \dot{Q}_c .

D'autre part, en réponse à l'augmentation chronique des Pap, des modifications structurelles du lit vasculaire pulmonaire apparaissent en hypoxie chronique. Ces modifications concernent la muscularisation plus importante des artérioles conduisant à un épaississement de la paroi vasculaire et à un rétrécissement de la lumière des vaisseaux (Sylvester et al., 2012). Ce remodelage vasculaire commence dès les premières heures en altitude (Maggiorini et al., 2001). Après 8h d'exposition, les RVP ne sont pas normalisées en hyperoxie (Dorrington et al., 1997). Ce remodelage de l'artère pulmonaire favorise le maintien de l'hypertension pulmonaire au cours du temps d'exposition à l'altitude.

L'hypertension pulmonaire hypoxique augmente avec l'altitude (figure 18). La Pap commence à augmenter à des altitudes modérées (~2000 m) chez les sujets sains (Bärtsch et Saltin, 2008). Elle s'élève après quelques minutes en hypoxie et se stabilise en 12 à 24 heures (Bärtsch et al., 1991). A 2500 m, les valeurs de Pap se situent autour de 15 mmHg (Penaloza et Arias-Stella, 2007). En haute altitude, elles sont d'environ 25 mmHg, un petit peu plus pour les personnes acclimatées et un petit moins pour les natifs en haute altitude (Penaloza et Arias-Stella, 2007). Au sommet de l'Everest, elles se situent entre 29 et 40 mmHg (Boussuges et al., 2000). L'hypertension pulmonaire hypoxique varie également fortement suivant les individus. Elle peut être complètement absente chez environ un quart des personnes, mais fortement présente, avec une Pap moyenne qui grimpe à des valeurs élevées (> 40 mmHg) dans 1 à 2% des cas (Bärtsch et Gibbs, 2007).

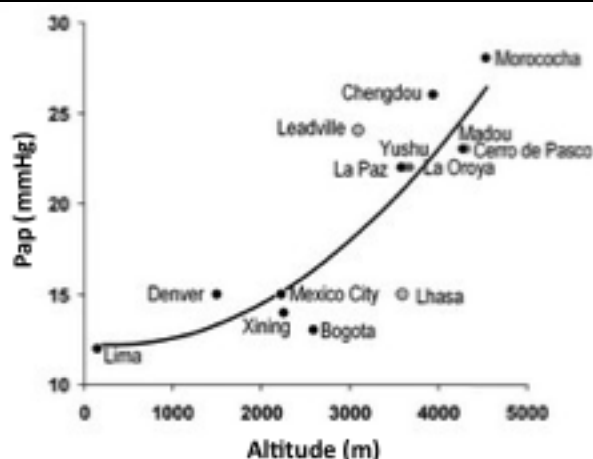


Figure 18. L'évolution de la pression artérielle pulmonaire en fonction de l'altitude (Penaloza and Arias-Stella, 2007).

L'élévation du degré d'hypoxémie pendant l'effort stimule la VPH et contribue donc à l'intensification de l'hypertension pulmonaire. Ghofrani et ses collaborateurs ont suggéré l'idée que l'hypertension pulmonaire résultant de la VPH pourrait limiter le $\dot{Q}_{c_{\max}}$ en altitude par élévation de la postcharge ventriculaire droite. A ~5000m, la Pap systolique s'élevait de 30 mmHg au repos à 43 mmHg à l'exercice maximal (Ghofrani et al., 2004). Plusieurs études ont ensuite confirmé que l'hypertension pulmonaire à l'effort contribue à la limitation de la $\dot{V}O_{2\max}$ en haute altitude (Naeije et al., 2010; Naeije et Dedobbeleer, 2013; Pavelescu et al., 2013). En effet lorsque les RVP sont diminuées par prise de sildénafil (vasodilatateur pulmonaire), le $\dot{Q}_{c_{\max}}$ et la $\dot{V}O_{2\max}$ sont améliorés (Faoro et al., 2007; Ghofrani et al., 2004; Richalet et al., 2005). De plus l'inhibition de la VPH par prise de bosentan (vasodilatateur pulmonaire) a montré une amélioration d'environ 25% du déficit de $\dot{V}O_{2\max}$ engendré par l'hypoxie (Faoro et al., 2009). De même Naeije et al. (2010) ont montré que la prise de sitaxsentan (vasodilatateur pulmonaire) permettait de limiter l'hypertension pulmonaire et d'améliorer la $\dot{V}O_{2\max}$. De récentes études ont introduit la notion de « réserve vasculaire pulmonaire » comme facteur limitant de la capacité d'exercice (Gerche et al., 2010; Lalande et al., 2012). Il s'agit de la combinaison de RVP basse, d'une pente faible dans la relation Pap moyenne/ \dot{Q}_c , d'une grande distensibilité vasculaire pulmonaire et d'une importante capacité de diffusion pulmonaire.

Globalement en hypoxie aiguë, le VES diminue seulement à l'exercice maximal tandis qu'en hypoxie chronique la diminution est sensible dès le repos. Cette baisse de VES est expliquée essentiellement par une élévation de l'hypertension pulmonaire suite à la VPH qui mène à une élévation de la postcharge. Lorsque la PaO_2 augmente en hypoxie chronique, l'hypertension pulmonaire est maintenue par des modifications structurales du lit vasculaire pulmonaire. Une limitation du $\dot{Q}c_{max}$ par une défaillance du ventricule droit a été établie en haute altitude lors d'une exposition aiguë et chronique mais doit encore être étudiée en moyenne altitude.

SYNTHESE

Il est difficile de statuer sur l'évolution du $\dot{Q}c$ en hypoxie aiguë. Au repos, le $\dot{Q}c$ semble inchangé en moyenne altitude mais pourrait augmenter en haute altitude à cause de la tachycardie. Quant au $\dot{Q}c_{max}$, il peut être inchangé ou diminué surtout en haute altitude. Bien que la FC_{max} diminue et ce dans des proportions plus importantes chez les athlètes, la diminution du VES_{max} est le principal facteur explicatif de la baisse du $\dot{Q}c_{max}$. L'amplitude des variations dépendent du niveau d'altitude et des variations individuelles essentiellement expliquées par la sévérité de l'hypertension pulmonaire consécutive à la VPH.

Après acclimatation, le VES diminue aussi bien au repos qu'à l'exercice. Comme en hypoxie aiguë, la baisse du VES_{max} est la principale raison de la chute du $\dot{Q}c_{max}$; l'hypertension pulmonaire étant maintenue par des modifications structurales du lit vasculaire pulmonaire. Toutefois en haute altitude, une chute de la FC_{max} consécutive à une désensibilisation des récepteurs β -adrénergique et/ou une augmentation du tonus vagal, peut également contribuer à la baisse du $\dot{Q}c_{max}$.

5 Apports et utilisation de l'O₂ au niveau du muscle

5.1 Evolution de la PaO₂, SaO₂ et CaO₂

En hypoxie aiguë au repos, la PaO₂ et SaO₂ diminuent proportionnellement avec l'altitude (figure 19). Les altitudes supérieures à 3 000 m sont associées à une diminution de la PaO₂ suffisante pour que la SaO₂ tombe en-dessous de 90%, sur la portion à forte pente de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Ainsi, lorsque l'altitude va augmenter, il en résultera une désaturation sensible en l'absence de mécanismes compensatoires. L'hyperventilation pulmonaire en augmentant la \dot{V}_A va permettre de limiter la baisse de PaO₂ mais ne permet pas de la compenser (Ursino et al., 2001). Les valeurs de PaO₂ et de SaO₂ sont donc légèrement diminuées en altitude modérée au repos.

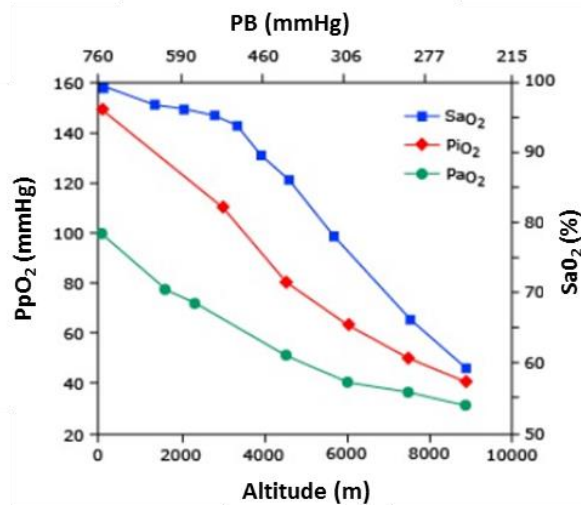


Figure 19. Relation entre l'altitude, la pression barométrique (PB), les pressions partielles en O₂ (PpO₂) et la saturation de l'hémoglobine en O₂ (SaO₂) (Geehr, 2007).

Cette diminution est accentuée à l'exercice sous maximal et maximal avec la cumulation des stress hypoxique et d'effort (Richalet et Herry, 2003). Dans des conditions d'hypoxie extrême, la SaO₂ déjà basse en début d'exercice peut chuter jusqu'à 40 % à l'effort maximal, atteignant ainsi un niveau dangereusement bas pour l'oxygénation du cerveau et autres organes vitaux. Il y a une forte corrélation entre le niveau de désaturation à l'exercice

maximal et le niveau d'entraînement en endurance que ce soit à l'exercice maximal ou sous-maximal (Mollard et al., 2007a, 2007b; Woorons et al., 2007, 2005). En effet, les athlètes présentent des niveaux de PaO_2 et SaO_2 plus faibles que les sédentaires (figure 20). Par exemple, chez des athlètes avec une $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ de $66 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, la SaO_2 à l'exercice maximal était de 86% à 800m et 76% à 2800m (Wehrlin et Hallén, 2006). En comparaison, la SaO_2 chez des sujets non entraînés était de 83% à 3050 m (Wagner et al., 1986). De plus, la diminution de SaO_2 à l'exercice maximal survient pour des altitudes moins élevées chez les athlètes. Elle est significative dès 300 m chez les athlètes (Wehrlin et Hallén, 2006) mais seulement à partir de 1500 m chez les sédentaires (Mollard et al., 2007a). Ces auteurs suggèrent que les différences observées entre les 2 groupes sont dues essentiellement aux différences de diffusion alvéolo-capillaire dont la limitation est majorée en altitude chez les athlètes. Plus globalement, il semble que la baisse de SaO_2 chez les athlètes puisse être la combinaison de plusieurs facteurs les pénalisant davantage que les sédentaires : un trouble des échanges gazeux aggravé via une limitation de la diffusion plus importante, temps de transit trop court des globules rouges, une limitation de la \dot{V}_{Emax} .

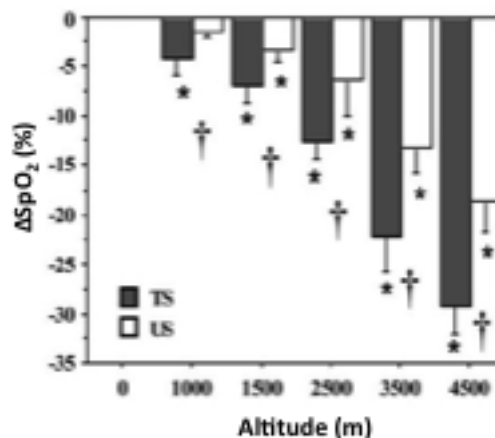


Figure 20. Diminution de la saturation de l'hémoglobine en O_2 à l'exercice maximal (différence entre la plaine et l'altitude) en hypoxie aiguë pour des athlètes entraînés (TS) et des personnes sédentaires (US). * Différence significative avec le niveau de la mer ($p < 0,05$). + Différence significative avec le groupe non entraîné ($p < 0,05$) (Mollard et al., 2007a).

Après acclimatation, la SaO_2 va augmenter (Cerretelli, 1976; Sutton et al., 1988). A 4100m, la SaO_2 est de 73% en hypoxie aiguë et elle augmente à 76% et 79% après 2 et 8 semaines d'acclimatation (Lundby et al., 2004a). La PaO_2 est plus élevée chez les sujets acclimatés que chez les sujets non acclimatés grâce à l'amélioration des échanges gazeux pulmonaires et de la ventilation avec l'acclimatation en altitude (Wagner et al., 2002).

Par conséquent, le CaO_2 diminue proportionnellement avec l'altitude en hypoxie aiguë. A l'exercice maximal, la diminution est plus importante et s'aggrave encore davantage à partir de 2500 m (figure 21). Les athlètes ont un $\text{CaO}_{2\text{max}}$ inférieure à celui des sédentaires (Mollard et al., 2007b). En hypoxie chronique, le CaO_2 va être normalisé à des valeurs proches de celles de la mer voir supérieures, essentiellement grâce à l'augmentation de la [Hb]. Après 9 semaines à 5260 m, Calbet (2003) a mesuré un CaO_2 21% plus important par rapport aux valeurs de la plaine. Calbet et al. (2003b) ont également mesuré un $\text{CaO}_{2\text{max}}$ normalisé en hypoxie chronique alors qu'il était réduit de 31% en hypoxie aiguë. A 4100 m, une diminution de 16% en hypoxie aiguë normalisée après 2 semaines a été observé (Lundby et al., 2004a). A 2300 m, Schuler et al. (2007) ont montré un CaO_2 diminué de 9% en hypoxie aiguë mais augmenté de 15% après 21 jours.

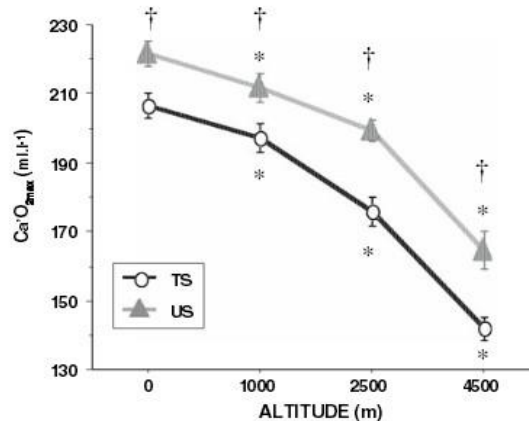


Figure 21. Evolution du contenu artériel en O₂ ($\text{Ca'O}_{2\text{max}}$) en moyenne altitude pour des athlètes entraînés (TS) et des personnes sédentaires (US). * Différence significative avec le niveau de la mer ($p < 0,05$). †Différence significative avec le groupe non entraîné ($p < 0,05$) (Mollard et al., 2007b).

5.2 Conséquences musculaires et limites

Au repos en hypoxie aiguë, le transport de l'O₂ et donc aussi les apports musculaires en O₂ au repos sont relativement préservés. En moyenne altitude, la diminution du CaO₂ restant limitée, le transport de l'O₂ est maintenu sans nécessiter une augmentation du \dot{Q}_c . En revanche en haute altitude, le \dot{Q}_c augmente proportionnellement à la diminution de PaO₂ afin que les apports en O₂ soient préservés. En hypoxie chronique, le CaO₂ et le \dot{Q}_c au repos sont proches des valeurs de la plaine, les apports musculaires en O₂ ne sont donc pas modifiés.

A l'exercice maximal, la réduction du transport en O₂ est principalement liée à la diminution du CaO_{2max} puisque le \dot{Q}_{cmax} ne semble pas affecté ou seulement légèrement diminué en hypoxie modérée aiguë. La baisse du \dot{Q}_{cmax} étant proportionnelle à l'élévation de l'altitude, son rôle dans la diminution du transport de l'O₂ augmente donc avec l'altitude. Bien que le flux sanguin musculaire soit maintenu à l'exercice en hypoxie aiguë (figure 22), les apports musculaires en O₂ diminuent à cause de la baisse du CaO₂.

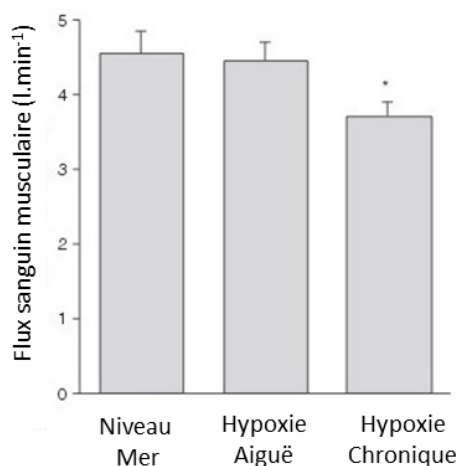


Figure 22. Evolution du flux sanguin musculaire à l'exercice sous-maximal en plaine, en hypoxie aiguë et en hypoxie chronique (21 jours) à une altitude de 4300 m. * Différence significative avec la plaine et l'hypoxie aiguë ($p < 0,05$) (Mazzeo, 2008).

A l'exercice en hypoxie chronique, le transport de l'O₂ est considérablement amélioré par rapport à l'hypoxie aiguë puisque le CaO₂ retrouve des valeurs similaires à celles en plaine. Cependant, Calbet et al. (2003b) ont montré que la quantité de flux sanguin dirigé vers les tissus autres que musculaires en hypoxie chronique était 37% plus importante qu'en hypoxie aiguë. Le flux sanguin des muscles actifs diminue donc à l'exercice en hypoxie chronique (figure 22). Ainsi la quantité d'O₂ délivrée aux muscles actifs n'est pas ou peu améliorée après l'acclimatation comparé à l'hypoxie aiguë (Bender et al., 1988; Calbet et al., 2009; Wolfel et al., 1998, 1991). Ainsi, l'amélioration des capacités de transport de l'O₂ après acclimatation profite peu aux muscles. Une des explications à la redistribution du flux sanguin est le maintien de l'hyperventilation qui nécessite une augmentation du flux sanguin vers les muscles respiratoires (Harms et al., 1997). De plus, il s'agit également de protéger le cœur et le cerveau d'une éventuelle diminution des apports en O₂ (Calbet et Lundby, 2009).

L'utilisation de l'O₂ délivrée aux muscles actifs est appréciée par la différence artério-veineuse en O₂ ($D(a-v)O_2$). En hypoxie aiguë, la $D(a-v)O_2$ est diminuée à l'exercice sous maximal (figure 23) et à l'exercice maximal à partir de 2500 m aussi bien chez les sédentaires que les athlètes (figure 24). Cependant la réduction est plus importante chez les athlètes de telle manière qu'à 4500 m, les valeurs sont identiques entre les 2 groupes. En hypoxie chronique, à l'exercice sous maximal, les valeurs de $D(a-v)O_2$ sont semblables à celles de la plaine (Mazzeo, 2008) tandis qu'à l'exercice maximal, elles diminuent (Martin et al., 2015).

La $D(a-v)O_2$ peut être influencée par plusieurs facteurs: les apports musculaires en O₂, la diffusion de l'O₂ des capillaires à la cellule musculaire et la capacité oxydative mitochondriale associée à la demande métabolique.

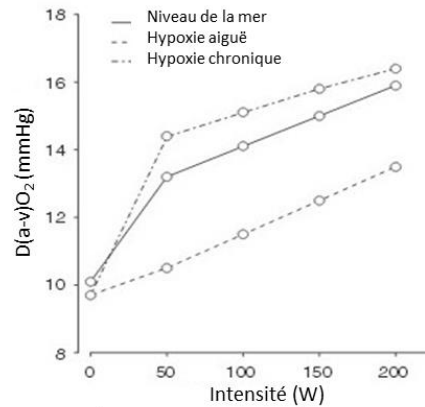
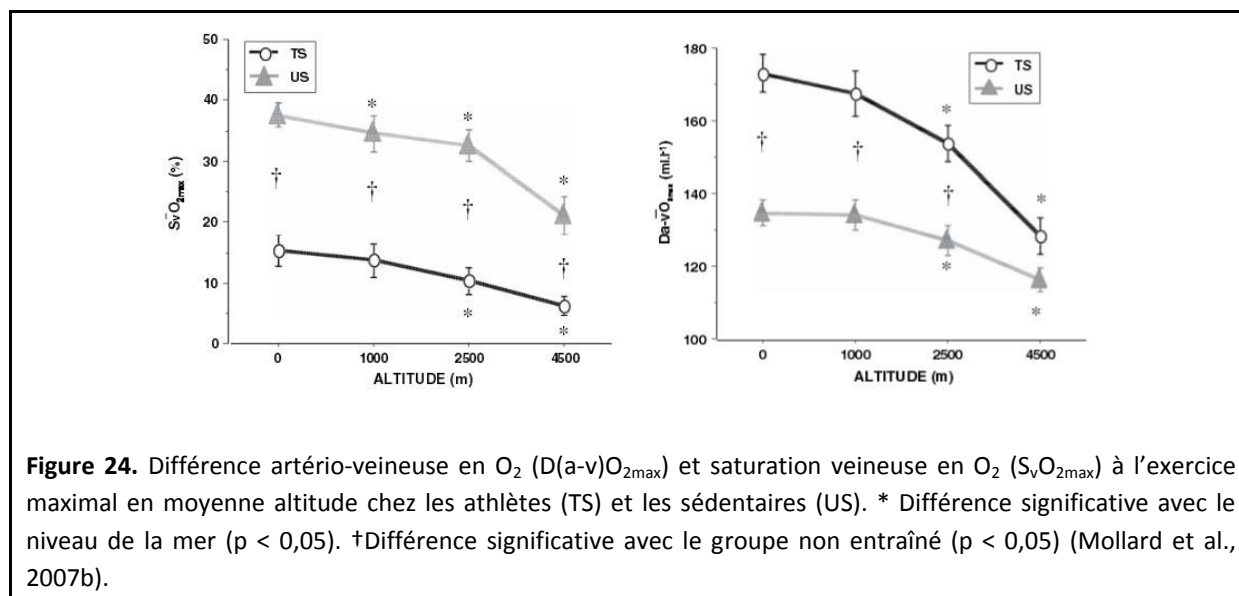


Figure 23. Evolution de la différence artérioveineuse en O_2 ($D(a-v)O_2$) à l'exercice sous-maximal en plaine, en hypoxie aiguë et en hypoxie chronique (21 jours) à une altitude de 4300m (Bender et al., 1988).

La diffusion de l' O_2 de l'hémoglobine vers les mitochondries est principalement dépendante du gradient de PO_2 entre les capillaires musculaires et les mitochondries. La PO_2 mitochondriale est proche de 0 mmHg à l'exercice maximal (Richardson et al., 1995), le gradient de pression dépend donc uniquement de la PO_2 des capillaires musculaires. A l'exercice en altitude, la pression veineuse en O_2 (PvO_2) est identique par rapport à la plaine voir même diminuée jusqu'à des valeurs très basses (figure 24) indiquant 1) l'existence d'une réserve diffusionnelle qui est mobilisée à l'exercice en altitude et 2) l' O_2 est extrait jusqu'à au moins les mêmes limites qu'en plaine (Calbet et al., 2009, 2003a). Le principal facteur limitant de la $D(a-v)O_2$ est donc l'apport en O_2 tandis que les capacités de diffusion musculaire en O_2 n'ont qu'un rôle secondaire (Calbet et al., 2009; Lundby et al., 2006).

Les différences entre les athlètes et les sédentaires semblent indiquer que les sédentaires sont capables de mobiliser plus facilement et dans des proportions plus importantes leur réserve diffusionnelle tandis que les athlètes n'ont qu'une marge de manœuvre très limitée (figure 24). A 4500m, la PvO_2 à l'exercice maximal est d'environ 6 mmHg chez les athlètes indiquant que la pression veineuse du muscle en O_2 est probablement proche de zéro. La saturation veineuse en O_2 à l'exercice maximal a donc atteint son minimum et l'extraction musculaire de l' O_2 ne peut plus compenser la diminution de SaO_2 (Mollard et al., 2007b). Elle contribue même à aggraver la SaO_2 en augmentant la quantité d' O_2 nécessaire à son rechargement alors que la diffusion pulmonaire est limitée.



L'extraction d' O_2 par les muscles actifs apparaît identique avant et après l'acclimatation suggérant que la diffusion et l'utilisation par les mitochondries ne sont pas compromises (Mazzeo, 2008). Ces résultats sont en accord avec des études conduites à 4300 m qui ont réduit la FC et le \dot{Q}_c par des β -bloquants (Wolfel et al., 1998). La diminution de l' O_2 délivré était compensée par une amélioration de l'extraction tissulaire en O_2 à l'exercice sous-maximal. Les muscles actifs sont donc capables d'extraire l' O_2 nécessaire à l'exercice sous-maximal en condition d'hypoxie chronique (figure 23) (Mazzeo, 2008). A l'exercice maximal, les apports en O_2 sont limités via une diminution du flux sanguin musculaire conduisant à une diminution de l'extraction d' O_2 . La réserve diffusionnelle musculaire pourrait avoir atteint sa limite à l'exercice maximal et ne peut plus compenser la diminution des apports en O_2 (Bender et al., 1988; Cerretelli, 1976; Saltin et al., 1968b; Sutton et al., 1988) malgré le fait que le déchargement et la diffusion de l' O_2 de l'hémoglobine aux mitochondries musculaires soient facilités par un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation O_2 hémoglobine (Cymerman et al., 1989; Samaja et Winslow, 1979) et une potentielle augmentation de la densité capillaire (Kayser et al., 1991). L'effet de l'hypoxie chronique sur le degré de capillarisation est un sujet controversé. En effet, certaines études ont rapporté un nombre de capillaires par surface de section musculaire augmenté, surtout en haute altitude, mais cela est dû à la réduction de la taille des fibres musculaires pouvant atteindre

20 à 30% à 4000 m (Hoppeler et al., 2008; Mizuno et al., 2008). Plusieurs études ont montré que la capillarisation musculaire n'était pas augmentée quand elle était exprimée en nombre de capillaires par fibres (Lundby et al., 2004b; Mizuno et al., 2008).

Une réduction de la capacité oxydative du muscle semble peu probable car l'hyperoxie restaure immédiatement les valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ du niveau de la mer (Bender et al., 1988; Calbet et al., 2003b; Cerretelli, 1976; Lundby et al., 2006; Saltin et al., 1968b; Sutton et al., 1988). Il semble donc que si l'activité enzymatique mitochondriale est altérée, il ne s'agit pas d'un paramètre déterminant pour la limitation de l'utilisation de l' O_2 . Récemment, Mizuno et al. (2008) n'ont pas observé de changement de l'activité enzymatique musculaire après 75 jours à plus de 5000 m.

SYNTHESE

A l'exercice en hypoxie aiguë, les apports musculaires en O_2 sont diminués à cause de la diminution du CaO_2 pour des altitudes modérées. Lorsque l'altitude augmente, la diminution du $\dot{Q}c_{\max}$ s'ajoute à la diminution de CaO_2 intensifiant la baisse des apports en O_2 . En hypoxie chronique, malgré une amélioration du CaO_2 , les apports musculaires en O_2 restent limités par une diminution du flux sanguin musculaire.

L'extraction de l' O_2 est diminuée à l'exercice maximal que ce soit en hypoxie aiguë ou en hypoxie chronique, et ce de manière plus importante chez les athlètes. Cette diminution est liée à la baisse des apports musculaires en O_2 alors que la réserve diffusionnelle est mobilisée et qu'une altération des capacités oxydatives mitochondriale est peu probable. En utilisant déjà une partie de leur réserve diffusionnelle lors de l'exercice en plaine, les athlètes ont une marge de manœuvre plus faible en altitude. Ceci expliquerait leur plus grande diminution de $D(a-v)O_2$.

6 Conséquences sur la $\dot{V}O_{2\max}$

6.1 Evolution de la $\dot{V}O_{2\max}$ en hypoxie aiguë

L'évolution de la $\dot{V}O_{2\max}$ en hypoxie aiguë est bien documentée. Les premières mesures systémiques de $\dot{V}O_{2\max}$ du corps entier remontent à une expédition internationale au Chili en 1935 (Christensen, 1937). A partir des années 60, beaucoup d'études se sont intéressées aux effets de l'altitude sur la $\dot{V}O_{2\max}$ et les efforts maximaux. Ces études s'accordent pour dire que l'altitude induit une baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ en hypoxie aiguë (Chapman et al., 1999; Ferretti et al., 1997; Gore et al., 1996; Koistinen et al., 1995; Lawler et al., 1988; Martin et O'Kroy, 1993; Mollard et al., 2007a, 2007b; Peltonen et al., 2001; Robergs et al., 1998; Squires et Buskirk, 1982; Woorons et al., 2005). Plus l'altitude augmente, plus cette baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ s'amplifie avec une accélération au-delà de 3000 m (figure 25). A des altitudes extrêmes, la $\dot{V}O_{2\max}$ atteint seulement 25 à 30% de sa valeur du niveau de la mer.

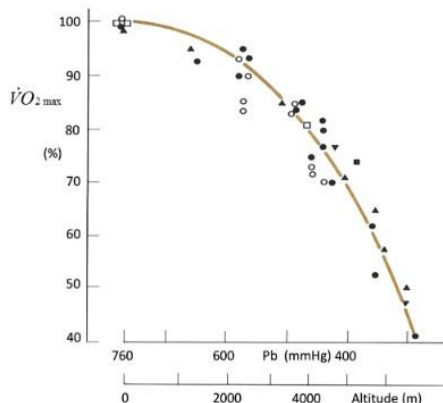


Figure 25. Perte de consommation maximale d'O₂ ($\dot{V}O_{2\max}$) en altitude. $\dot{V}O_{2\max}$ est exprimée en valeurs relatives par rapport aux valeurs observées en plaine. Il y a 2 axes des abscisses : un pour la pression barométrique (Pb) et un autre pour l'altitude. Les symboles vides font référence à des mesures effectuées en hypoxie aiguë tandis que les symboles pleins représentent l'hypoxie chronique (Cerretelli, 1980).

Dans les années 60, la réflexion originale sur le sujet suggérait qu'il n'y avait pas de diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ avant 1524 m (Buskirk et al., 1967). Dans les années 80, la même équipe de recherche a révisé le seuil à 1219 m (Squires et Buskirk, 1982). La différence entre

ces deux études résidait dans le fait que lors de la première étude les sujets étaient des sédentaires tandis que dans la deuxième étude les sujets étaient moyennement entraînés. A partir de ce constat, l'existence d'un seuil d'altitude à partir duquel la $\dot{V}O_{2\max}$ serait diminuée et qui ne serait pas universel pour tout le monde a été suggéré (Terrados et al., 1985). Ces auteurs ont montré que les sujets entraînés avaient un seuil plus bas (900m) que les sédentaires (1200 m). Quelques années plus tard, Gore et al. (1996) ont mis en évidence une diminution 6,8% de $\dot{V}O_{2\max}$ chez des cyclistes à 580 m. Richalet et al. (1999) ont confirmé ces résultats chez des athlètes puisque la diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ était déjà observable à 600 m et augmentait logiquement avec l'altitude croissante : ~10% à 2000 m, ~30% à 5000 m, ~70% à 8000 m et ~75% au sommet du mont Everest (8848m). Puis en 2006, Wehrlin et Hallén ont mis en évidence une diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ dès 300 m. Une régression des données provenant de 11 études différentes sur les athlètes entraînés en endurance montrent une réduction linéaire de $\dot{V}O_{2\max}$ avec la montée à partir du niveau de la mer (figure 26) (Wehrlin et Hallén, 2006). La notion de seuil d'altitude à partir duquel les performances aérobies seraient diminuées chez l'athlète ne semble donc pas s'appliquer. Ces athlètes semblent avoir une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ quasi linéaire dès la montée au-dessus du niveau de la mer (Chapman et al., 2010). Chez les sujets sédentaires, la diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ a été mise en évidence à partir de 1000 mètres (Mollard et al., 2007a, 2007b).

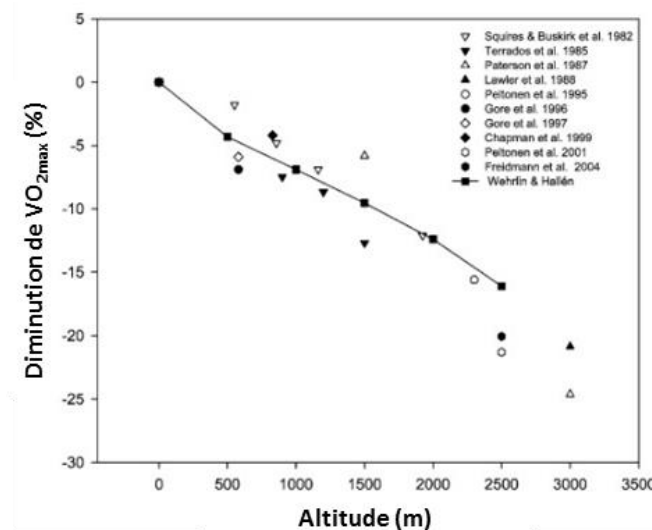
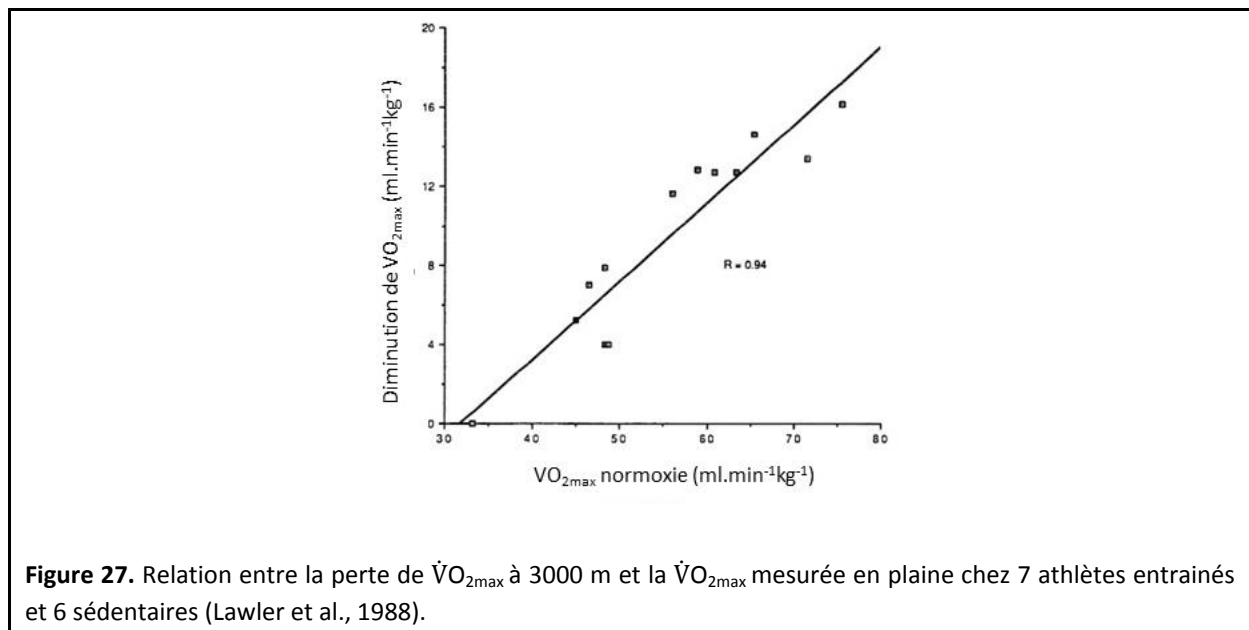


Figure 26. Pourcentage de diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ par rapport au niveau de la mer à différentes altitudes. Les sujets de ces 11 études sont tous des hommes non acclimatés entraînés en endurance (moyenne de $\dot{V}O_{2\max}$ > 60 ml.kg⁻¹.min⁻¹) (Wehrlin and Hallén, 2006).

En plus de survenir pour des altitudes plus faibles, les pertes de performances des athlètes sont également plus importantes par rapport aux sédentaires (Chapman et al., 1999; Ferretti et al., 1997; Koistinen et al., 1995; Lawler et al., 1988; Martin et O’Kroy, 1993; Mollard et al., 2007a, 2007b; Wehrlin et Hallén, 2006). A 3000 m, la perte de $\dot{V}O_{2\max}$ était de 13,4 ml.kg⁻¹.min⁻¹ pour les athlètes alors qu’elle n’était que de 4,6 ml.kg⁻¹.min⁻¹ pour les sédentaires (Lawler et al., 1988). Cette notion a émergée dans les années 70 avec l’étude de Dill et Adams (1971) qui a montré que les athlètes les plus entraînés semblaient gênés dans une mesure inhabituelle en altitude par rapport à des athlètes moins entraînés. Depuis, plusieurs études ont montré que la perte de $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude était corrélée positivement avec le niveau d’entraînement (Koistinen et al., 1995; Mollard et al., 2007a) ainsi qu’avec les valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ en plaine, athlètes et sédentaires confondus (Billat et al., 2003; Dill et Adams, 1971; Ferretti et al., 1997; Gavin et al., 1998; Lawler et al., 1988; Woorons et al., 2005). Lawler et al. (1988) ont calculé un coefficient de corrélation de 0,94 entre la $\dot{V}O_{2\max}$ mesurée en plaine et la baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude (figure 27).



Ogawa et al. (2010) constatent, lors d’un test incrémenté sur tapis à 2500 m, que les sujets ayant des $\dot{V}O_{2\max}$ en plaine à 67 ml.kg⁻¹.min⁻¹ ont une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ de 22% alors que ceux ayant une $\dot{V}O_{2\max}$ à 53 ml.kg⁻¹.min⁻¹ ont une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ limitée à 14% en moyenne. Mollard et al. (2007b) ont montré que cette relation existait dès 1500 mètres et s’intensifiait

avec l'augmentation de l'altitude à partir de 3500 mètres. D'après une compilation de 11 études, Wehrlin et Hallén (2006) ont estimé une baisse de la $\dot{V}O_{2\max}$ de 7,7% chaque 1000 m chez l'athlète entraîné en endurance. Ainsi, la valeur de $\dot{V}O_{2\max}$ en plaine et le niveau d'entraînement augmenteraient la sensibilité à l'hypoxie.

La perte de $\dot{V}O_{2\max}$ est accompagnée d'une perte de puissance maximale (P_{\max}) qui est elle aussi largement démontrée par de nombreuses études. Cette baisse est de l'ordre de 5 à 18% à 2500 m (Amann et al., 2007; Peltonen et al., 1999, 1997, 1995). Cependant cette perte de P_{\max} ne semble pas être proportionnelle à la perte de $\dot{V}O_{2\max}$. En effet, Peltonen et al. en 1995 et 1997 observent une perte de P_{\max} de 5,3% pour une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ de 15,5% (en aviron). En 1999, ils observent également une perte de P_{\max} de 2,8% pour une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ de 20,9% chez des athlètes entraînés en endurance (sur tapis). Amann et al. (2007) enregistrent une perte de P_{\max} de 18% pour une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ de 16% (sur vélo). En haute altitude (plus de 5000 m), cette perte de puissance peut atteindre 31% avec une perte de $\dot{V}O_{2\max}$ de 47% (Calbet et al., 2003a).

Consécutivement à la baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ et de P_{\max} , les performances en endurance sont donc diminuées. Par exemple, Péronnet et al. (1991) ont démontré que les temps de course sur 5000 m et 10000 m en athlétisme étaient augmentés de 8% à 3000 m d'altitude par rapport au niveau de la mer. Lors d'un marathon à 2000 m, le temps du record est augmenté d'environ 8 minutes et à 5000 m de plus d'une heure (tableau 1)!

Tableau 1. Meilleure performance au marathon à différentes altitudes (d'après Roi et al., 1999).

Année	Lieu	Altitude (m)	Temps (h:min:sec)	Vitesse (km.h ⁻¹)	%
1988	Rotterdam	0	2:06:50	19,9	100
1993	Mexico	2240	2:14:47	18,8	94
1994	Tibet	4300	2:56:08	14,4	72
1995	Tibet	5200	3:22:25	12,5	62

6.2 Evolution de la $\dot{V}O_{2\max}$ en hypoxie chronique

Lors de cette phase, les effets de l'hypoxie sur les performances sont plus controversés. Plusieurs études ont rapporté que la $\dot{V}O_{2\max}$ reste inchangée en hypoxie chronique par rapport à l'hypoxie aiguë et ce indépendamment de l'altitude. En effet une absence d'amélioration de la $\dot{V}O_{2\max}$ a été rapporté après 6 et 12 jours à 2000 m (Svedenhag et al., 1991). A 3100 m, Alexander et al. (1967) ont observé une diminution de 25% de $\dot{V}O_{2\max}$ durant les premiers jours puis aucune amélioration après 3 semaines en altitude. Des résultats similaires ont également été observé pour des altitudes plus élevées (de 4000 à 8000 m) et pour des durées d'exposition allant de 2 semaines à plusieurs mois (Bender et al., 1988; Cerretelli, 1976; Cymerman et al., 1989; Fulco et al., 2005; Lundby et al., 2006, 2004a; Saltin et al., 1968b; Sutton et al., 1988). D'un autre côté, des études ont mis en évidence une légère amélioration de la $\dot{V}O_{2\max}$ en moyenne (Schuler et al., 2007) et haute altitude (Calbet et al., 2003b). Cependant malgré les améliorations mesurées, les valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ en fin de séjour restent toujours inférieures à celles du niveau de la mer. Dans l'étude de Calbet et al. (2003b), après 10 semaines à 5260 m, la $\dot{V}O_{2\max}$ était améliorée de 13% par rapport à l'hypoxie aiguë mais restait diminuée de 26% par rapport à la plaine. A 2340 m, la $\dot{V}O_{2\max}$ augmente de 3,2% après 7 jours, puis de 4,8% entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour, et enfin de 0,7% entre le 14^{ème} et 21^{ème} jour (figure 28). Si une légère amélioration de la $\dot{V}O_{2\max}$ semble possible en hypoxie chronique en moyenne altitude, elle atteindrait son maximum au bout de deux semaines d'exposition.

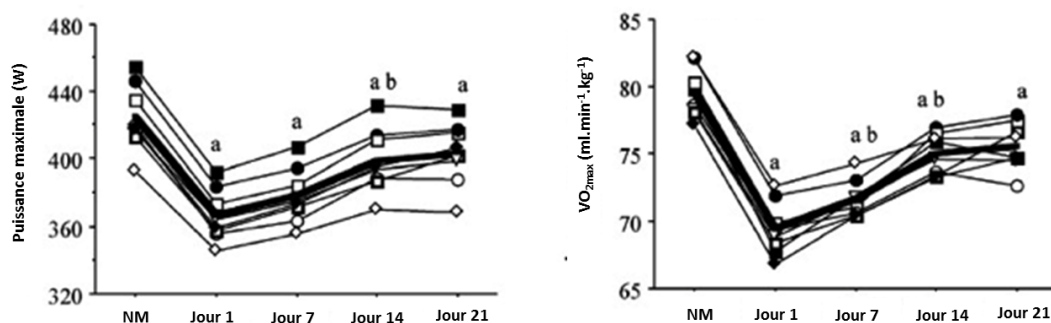


Figure 28. Evolution de la puissance maximale et de la consommation maximale en O_2 ($\dot{V}O_{2\max}$) lors d'un séjour de 21 jours à 2340 m. ^a Différence significative avec la plaine ($p < 0,05$). ^b Différence significative avec le jour précédent ($p < 0,05$). Les résultats sont présentés de manière individuelle pour les 8 sujets avec la moyenne matérialisée par la ligne plus épaisse (Schuler et al., 2007).

Il est plus difficile de savoir si prolonger le séjour en altitude peut améliorer la perte de $\dot{V}O_{2\max}$ décrite lors de l'arrivée en altitude (hypoxie aiguë). En effet très peu d'études possèdent un groupe contrôle et la grande majorité de ces études se sont déroulées pendant des stages sportifs ou des expéditions en altitude. Il est donc compliqué de discerner la part exact du stimulus hypoxique de celui de l'entraînement dans les résultats observés. En effet, les améliorations de $\dot{V}O_{2\max}$ observées en hypoxie chronique pourraient venir de l'exposition à l'altitude seule ou être le résultats des exercices et/ou entraînement effectués lors du séjour.

6.3 Déterminants de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude

En altitude modérée aiguë, la $\dot{V}O_{2\max}$ est réduite dans les mêmes proportions que la PIO_2 . Il est généralement admis que cela est dû à la réduction du $CaO_{2\max}$ causée par la désaturation artérielle en O_2 , et un $\dot{Q}_{c\max}$ qui n'augmente pas. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation étroite entre la chute de SaO_2 et celle de la $\dot{V}O_{2\max}$ (Lawler et al., 1988) et plus particulièrement chez les athlètes (Mollard et al., 2007a). Chaque baisse de 1% de SaO_2 en dessous de 95-93% de SaO_2 correspond approximativement à une baisse de 1 à 2% de $\dot{V}O_{2\max}$ (Dempsey et Wagner, 1999; Powers et al., 1989). La diminution de SaO_2 à l'exercice maximal expliquerait au moins 70% de la diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ pour des altitudes comprises entre 300 et 2500 m (Wehrlin et Hallén, 2006). En hypoxie aiguë modérée, la diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ est donc essentiellement attribuée à une diminution du CaO_2 (Calbet et al., 2003a; Fulco et al., 1998). Cependant, en hypoxie sévère (Calbet et al., 2003a) et à des altitudes proche de 4000 m (Fulco et al., 1998), les études ont montré que la diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ ne peut être expliquée que par la réduction de CaO_2 même si elle reste le principal facteur déterminant de la $\dot{V}O_{2\max}$. A 5300 m, les deux tiers de la diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ sont expliqués par la réduction du CaO_2 (Calbet et al., 2003a). Au-delà de 4000 m, une réduction du $\dot{Q}_{c\max}$ avec pour conséquence une diminution des apports musculaires en O_2 serait responsable d'un tiers de la baisse de $\dot{V}O_{2\max}$. De plus, la diminution de SaO_2 plus importante et la moindre augmentation de l'extraction en O_2 chez les athlètes explique leur plus grande diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude aiguë comparé aux sédentaires.

En hypoxie chronique, malgré la réduction du $\dot{Q}_{c_{max}}$, le transport de l'O₂ augmente grâce à l'augmentation de la [Hb] et de la SaO₂. Cependant $\dot{V}O_{2_{max}}$ n'augmente pas ou très peu par rapport aux valeurs en hypoxie aiguë. Il y a donc une dissociation des apports d'O₂ systémiques pendant l'exercice maximal en hypoxie après acclimatation. A l'exercice sous-maximal, le \dot{Q}_c et le flux sanguin musculaire sont réduits mais ils sont compensés par une augmentation du CaO₂ et de l'extraction musculaire en O₂. Ainsi la $\dot{V}O_2$ est inchangée. A l'exercice maximal, malgré des valeurs de CaO₂ similaires à celles de la plaine, la $\dot{V}O_{2_{max}}$ reste diminuée (Calbet et al., 2003b). Les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs mais l'hypothèse privilégiée est une réduction du $\dot{Q}_{c_{max}}$ avec en plus une redistribution du flux sanguin vers des tissus non musculaires (Calbet et Lundby, 2009).

Chez les athlètes entraînés en endurance, les principales caractéristiques physiologiques développées par l'entraînement, à savoir les hauts débits ventilatoires, l'augmentation de la capacité de pompage du cœur et l'augmentation de la capacité d'extraction musculaire de l'O₂ atteignent donc leurs limites en altitude.

Tableau 2. Récapitulatif des principales adaptations physiologiques à l'exercice maximal en altitude.

	HYPOXIE AIGUË		HYPOXIE CHRONIQUE	
	<i>moyenne altitude</i>	<i>haute altitude</i>	<i>moyenne altitude</i>	<i>haute altitude</i>
$\dot{V}O_{2\max}$	↘ (++) athlètes)	↘ (++) athlètes)	↘	↘
$\dot{V}_{E\max}$	↗ sédentaires ? → athlètes ?	↘ (++) athlètes)	→ ?	→ ou ↗
$D(A-a)O_2$	↗ (++) athlètes)	↗ (++) athlètes)	→ ou ↗	→ ou ↗
Masse des globules rouges	→	→	→ ou ↗	↗
$SaO_{2\max}$	↘ (++) athlètes)	↘ (++) athlètes)	↘ ?	↘
$\dot{Q}C_{\max}$	→ ou ↘	→ ou ↘	↘	↘
FC_{\max}	↘ (++) athlètes)	↘	↘	↘
VES_{\max}	→ ou ↘	→ ou ↘	↘	↘
Apports musculaires en O_2	↘ (++) athlètes)	↘ (++) athlètes)	↘ ?	↘
$D(a-v)O_2$	↘ (++) athlètes)	↘	↘	↘

7 Modulation des réponses à l'altitude

7.1 En fonction du niveau d'altitude

Nous avons vu dans cette première partie que les effets de l'altitude sur les réponses physiologiques et la performance varient selon le niveau d'hypoxie. C'est à partir de ce constat que Bärtsch et Saltin (2008) ont proposé une classification des altitudes.

✖ **Basse altitude 500 – 2000 m** : Pas d'effet sur le bien-être au repos mais diminution de la performance particulièrement chez les athlètes très entraînés. Les effets peuvent être surmontés après acclimatation.

✖ **Altitude modérée 2000 – 3000 m** : Effet sur le bien-être (au repos) chez les sujets non acclimatés avec des troubles mineurs du sommeil et des symptômes de mal aigu des montagnes qui peuvent apparaître après plus de 9h d'exposition. L'inconfort dure seulement les premiers jours. Une altitude de 2100m apparaît comme le seuil à partir duquel le mal aigu des montagnes se développe significativement au repos. Entre 2500 m et 3000 m, la prévalence est de 10 à 30% en fonction des populations et définitions du mal aigu des montagnes utilisées. Les performances aérobies sont diminuées avec une grande variabilité interindividuelle surtout chez les athlètes très entraînés. Les effets peuvent être surmontés après acclimatation.

✖ **Haute altitude 3000 – 5500 m** : Le mal aigu des montagnes touche un grand nombre de sujets non-acclimatés (40 à 60%) pendant les 1^{ers} jours de l'exposition. Ces personnes sont susceptibles de développer un OPHA à environ 3000 m et un œdème cérébral de haute altitude à partir de 4000 m. Les performances sont diminuées même après acclimatation.

✖ **Altitude extrême + 5500 m** : La vie permanente semble impossible après plus de 5 semaines à 5500 m. Il y a une altération de l'état général : perte de masse corporelle et diminution des capacités cognitives.

Il est donc important de différencier les effets de la moyenne et de la haute altitude sur les réponses adaptatives de l'organisme lors d'un exercice en altitude. Les études sur la physiologie à l'exercice ayant souvent lieu dans le cadre d'expédition vers de hauts sommets, les déterminants de la $\dot{V}O_{2\max}$ sont mieux connus en haute altitude que pour des altitudes modérées. Paradoxalement la plupart des centres d'entraînement ou des lieux de compétition se trouvent en altitude modérée (annexe 1). Globalement, si l'évolution de la performance commence à être bien connue en altitude modérée, les déterminants de la $\dot{V}O_{2\max}$ et leurs mécanismes nécessitent encore d'être étudiés.

7.2 En fonction du type d'hypoxie

Grâce aux techniques de simulation de l'hypoxie, l'évaluation à l'exercice en moyenne altitude a été rendue plus facile et plusieurs études se sont intéressées aux déterminants de la $\dot{V}O_{2\max}$ à des altitudes modérées. A l'inverse, peu d'études se sont déroulées en altitude réelle. L'hypoxie simulée est obtenue en diminuant la fraction inspirée en O_2 alors qu'en hypoxie réelle, c'est la PB qui diminue mais dans les deux cas, la PIO_2 est la même. Récemment l'idée selon laquelle ces deux types d'hypoxie induiraient les mêmes réponses physiologiques a été remise en cause (Conkin et Wessel, 2008; Millet et al., 2012; Richard et Koehle, 2012). Cette hypothèse s'appuie sur les résultats de plusieurs études portant sur différents paramètres comme la \dot{V}_E (Loeppky et al., 1997; Savourey et al., 2003), le volume plasmatique (Loeppky et al., 2005), le mal aigu des montagnes (Fulco et al., 2011; Roach et al., 1996; Schommer et al., 2010), le métabolisme de l'oxyde nitrique (Hemmingsson et Linnarsson, 2009; Kayser, 2009) et la performance sportive (Bonetti et Hopkins, 2009; Feriche et al., 2014; Saugy et al., 2014). Selon ces auteurs les effets de l'hypoxie réelle se traduiraient par une sévérité des réponses plus importantes qu'en hypoxie simulée. A la vue de ces récents résultats, il semble donc important de confronter les résultats obtenus en hypoxie simulée avec ceux obtenus en hypoxie réelle puisque c'est l'environnement rencontré par les sportifs lors de leur pratique.

7.3 En fonction du statut d'entraînement

De fortes variations interindividuelles sont également observées dans la réponse à l'altitude. La notion de répondeur/non répondeur à l'altitude semble se confirmer. Le niveau d'entraînement en endurance a été identifié comme étant un des facteurs explicatifs. En effet, la sensibilité des athlètes à l'altitude est plus importante que celle des sédentaires. Nous avons vu que la baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ est plus importante et se manifeste à des altitudes inférieures chez les athlètes entraînés en endurance par comparaison aux personnes sédentaires. Les différences de $\dot{V}O_{2\max}$ entre ces deux populations sont à mettre en relation avec la désaturation artérielle en O_2 plus importante chez les athlètes. Ce phénomène est particulièrement vrai concernant l'exercice en altitude mais peut également s'appliquer en plaine. En effet Dempsey et al. (1982) ont montré que des athlètes pouvaient présenter une hypoxémie induite par l'exercice (HIE) dès le niveau de la mer. Les connaissances sur l'évolution des performances et des adaptations cardio-respiratoires de ces athlètes particuliers en altitude modérée sont relativement restreintes. Or la plupart des sports se déroulant en altitude sont à dominante aérobie et la majorité des sportifs qui viennent s'entraîner en altitude pratiquent des disciplines d'endurance. Une forte proportion des athlètes performant ou s'entraînant en altitude sont donc susceptibles d'être « HIE ». Actuellement très peu d'informations sont disponibles sur les conséquences que pourraient avoir une HIE lors d'un exercice en altitude.



III. L'HYPOXEMIE INDUITE PAR L'EXERCICE (HIE)

La HIE a été mise en évidence pour la première fois dans les années 40 par Lilienthal et Riley (1946). Douze ans plus tard, Holmgren et Linderholm (1958) remarquent également une désaturation artérielle chez de jeunes cyclistes mais le phénomène n'est pas plus étudié. Il faut attendre les années 80 avec la régularisation des mesures du gaz du sang à l'exercice chez les athlètes pour voir émerger les premières hypothèses physiologiques explicatives (Dempsey et al., 1984). Puis, un nombre important de publications à la fin des années 90 et au début des années 2000 ont permis de mieux connaître la physiopathologie de la HIE. Cependant, encore actuellement, les mécanismes physiologiques explicatifs et les conséquences de la HIE ne sont pas encore clairement établis.

1 Définition et caractéristiques

1.1 Description générale

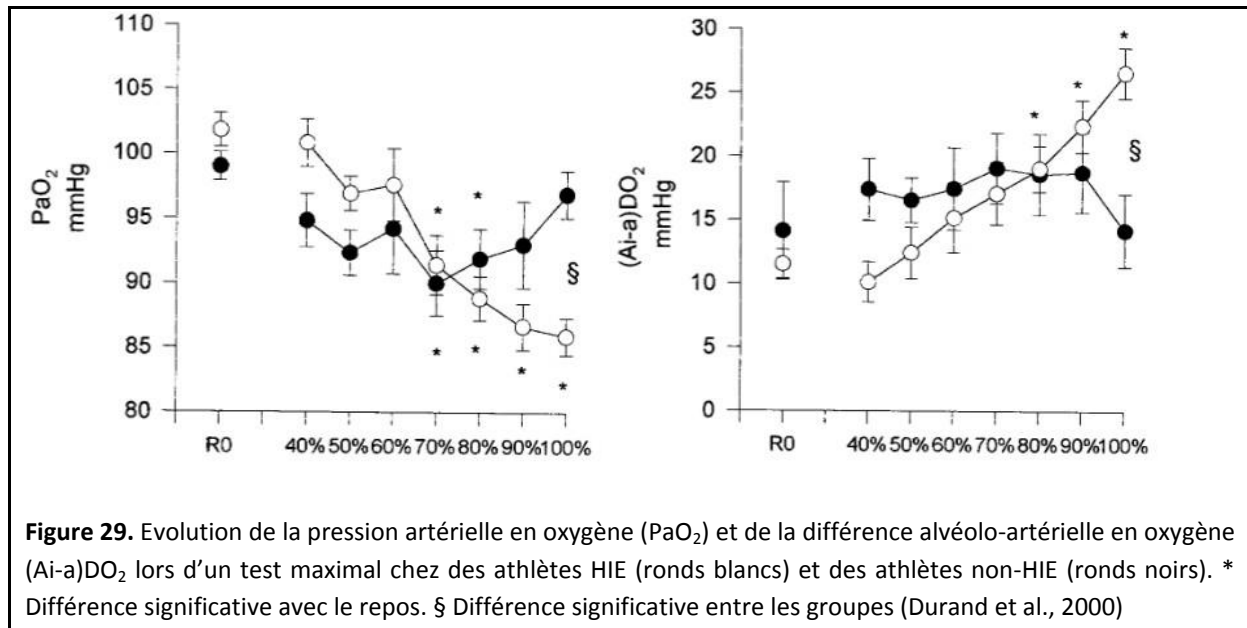
Lors d'une activité physique effectuée au niveau de la mer, le système cardiorespiratoire d'un sujet sain s'adapte à la contrainte que représente l'exercice. Cette adaptation permet le transport adéquat de l'O₂ nécessaire à la demande métabolique, ainsi l'homéostasie des gaz du sang est maintenue. Cependant lorsque la demande métabolique augmente, certains athlètes ne parviennent pas à maintenir cette homéostasie. Le terme HIE est relatif à l'hypoxémie artérielle en O₂ observée chez les athlètes qui effectuent un exercice maximal au niveau de la mer. Généralement, les valeurs de PaO₂ mesurées en fin d'exercice chez des athlètes HIE sont comprises entre 80-90 mmHg (Anselme et al., 1994; Caillaud et al., 1993; Dominelli et al., 2013; Durand et al., 2000, 1999; Edwards et al., 2000; Harms et al., 2000; Hopkins et al., 2000; Rice et al., 1999) pouvant même descendre jusqu'à des valeurs autour de 70 mmHg (Aguilaniu et al., 1995; Croix et al., 1998; Dempsey et al., 1984; Gore et al., 1996; Harms et al., 1998; Prefaut et al., 1994) (tableau 3). La chute moyenne se situant aux alentours des 15 mmHg (Aguilaniu et al., 1995; Caillaud et al., 1993; Connes et al., 2004a; Dempsey et al., 1984; Durand et al., 2000, 1999; Prefaut et al., 1994).

Cette chute de la PaO_2 va induire une diminution de la SaO_2 comme l'indique la courbe de dissociation de l'hémoglobine. La majorité des études a rapporté des valeurs de SaO_2 ou SpO_2 moyennes comprises entre 88 et 92% en fin d'exercice (Chapman et al., 1999; Connes et Boucher, 2010; Durand et al., 2004a; Gavin et Stager, 1999; Grataloup et al., 2007, 2005; Harms et Stager, 1995; Kyparos et al., 2012; Lama et al., 1996; Legrand et al., 2005; Powers et al., 1984; Sheel et al., 2001, 2000) (tableau 3). Ces valeurs moyennes étant dépendantes de la définition de HIE utilisée dans ces études ($SaO_2 < 92\%$ - 90% ou chute d'au moins 4% ou plus). Chez certains athlètes, la SaO_2 peut même atteindre des valeurs proches de 80 mmHg (Pedersen et al., 1996; Turcotte et al., 1997). Quant au delta de SaO_2 entre le début et la fin de l'exercice, il est souvent compris entre 5 et 10% (Alis et al., 2014; Brown et al., 1993; Connes et al., 2004a, 2004b; Connes et Boucher, 2010; Durand et al., 2004a; Gavin et Stager, 1999; Grataloup et al., 2005; Kyparos et al., 2012; Legrand et al., 2005; McKenzie et al., 2005; Powers et al., 1984; Sheel et al., 2001, 2000; Turcotte et al., 1997) mais peut aussi plus rarement être supérieur à 15% (Pedersen et al., 1996).

En plus de la baisse de la PaO_2 et la SaO_2 , la HIE est associée à une augmentation de la $D(A-a)O_2$. Si les valeurs normales de $D(A-a)O_2$ atteintes à l'exercice sont de l'ordre de 20 mmHg, chez les athlètes entraînés elles peuvent augmenter jusqu'à 30 mmHg (Dominelli et al., 2013; Rice et al., 1999; Wagner et al., 1986) voir même 40 mmHg (Croix et al., 1998; Dempsey et al., 1984). D'après Dempsey et Wagner (1999), une $D(A-a)O_2$ supérieure à 25 mmHg témoigne d'un trouble moyen des échanges gazeux qui devient sévère lorsque la $D(A-a)O_2$ est supérieure à 35-40 mmHg. Les valeurs de $D(A-a)O_2$ à l'exercice chez les athlètes HIE témoignent donc d'un véritable trouble des échanges gazeux.

La cinétique de la HIE se décompose en deux phases (figure 29) :

- ✱ une phase précoce qui survient pour des intensités d'exercice jusqu'à ~75% de la $\dot{V}O_{2max}$ et qui se caractérise par une hypoxémie artérielle (diminution de la PaO_2 et de la SaO_2),
- ✱ une phase tardive pendant laquelle l'hypoxémie artérielle accrue est associée à un trouble des échanges gazeux (augmentation de la $D(A-a)O_2$).



Les mesures de la PaO_2 , la SaO_2 ou la $D(A-a)O_2$ peuvent se faire par différentes méthodes. L'emploi de ces méthodes conditionne le choix de la définition de la HIE.

1.2 Méthodes de mesures et critères d'évaluation

La première possibilité est la mesure des gaz du sang. Il s'agit de la méthode de référence pour étudier la HIE en laboratoire. La gazométrie artérielle détecte les gaz dissous, mais également ceux liés chimiquement aux composants du sang, comme l' O_2 et le CO_2 qui se lient aux hématies. Elle permet de mesurer directement la PaO_2 , la $PaCO_2$, le pH, la SaO_2 et de calculer la $D(A-a)O_2$. Cependant, elle nécessite la pose d'un cathéter artériel, c'est donc une méthode précise mais invasive.

L'oxymétrie de pouls, méthode non-invasive, peut être une alternative pour appréhender la HIE. Le principe de l'oxymétrie est basé sur l'absorption spectrophotométrique de lumières de longueurs d'onde spécifiques par un échantillon sanguin. L'oxyhémoglobine absorbe plus de lumière infrarouge et laisse passer plus de lumière rouge tandis que la déoxyhémoglobine absorbe plus de lumière rouge et laisse passer plus de lumière infrarouge. L'estimation de la SaO_2 ainsi obtenue au niveau des capillaires sanguins au doigt ou à l'oreille se nomme

saturation pulsée en oxygène (SpO_2). Cette méthode permet donc une mesure non invasive mais indirecte de la SaO_2 . Plusieurs limites peuvent être opposées à l'emploi de l'oxymétrie à l'exercice pour estimer la SaO_2 comme : la réduction du flux sanguin de la peau, l'augmentation de la température corporelle et les artefacts dus aux mouvements. Cependant, plusieurs études ont démontré la fiabilité de cette méthode par rapport à l'analyse des gaz du sang (Breuer et al., 1990; Martin et al., 1992; Mollard et al., 2010; Trivedi et al., 1997; Yamaya et al., 2002). Récemment, Mollard et al. (2010) ont montré une très forte corrélation entre les valeurs de SaO_2 obtenues à partir de mesures des gaz du sang de l'artère radiale et les valeurs de SpO_2 mesurées par oxymétrie au niveau de l'oreille au repos, à l'exercice, en plaine et en altitude (figure 30). Ils confirment également que l'oxymétrie permet l'évaluation fiable de la SaO_2 jusqu'à des valeurs proches de 75%. En dessous de ce seuil, la concordance entre la SpO_2 et la SaO_2 diminue (Martin et al., 1992; Mollard et al., 2010; Trivedi et al., 1997). Dans ces études le biais moyen était seulement de 1-2% en fonction du modèle d'oxymètre utilisé. Toutefois, il est important d'effectuer un suivi en continu sinon le biais peut monter à 4% dans le cas d'une mesure ponctuelle (Nitzan et al., 2014).

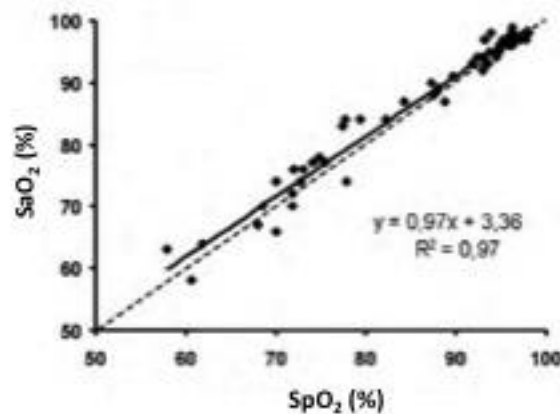


Figure 30. Corrélation entre les valeurs de SaO_2 obtenues à partir de mesures des gaz du sang de l'artère radiale et les valeurs de SpO_2 mesurées par oxymétrie au niveau de l'oreille. Les données combinent les valeurs obtenues au repos, à l'exercice, en plaine et à 4000 m (Mollard et al., 2010).

1.2.1 A partir de la PaO_2

Plusieurs études s'accordent pour définir la HIE par une chute de PaO_2 d'au moins 10 mmHg par rapport aux valeurs de repos (Dempsey et al., 1984; Harms et al., 1998; Powers et al., 1992; Prefaut et al., 2000). Cette valeur seuil de 10 mmHg a été établie à partir de plusieurs critères. Tout d'abord, la définition usuelle de l'hypoxémie de repos dans des cas pathologiques est une chute de 5 mmHg de PaO_2 (Préfaut et al., 1988). Puis cette valeur doit être corrigée pour tenir compte de l'augmentation de la température à l'exercice qui décale la courbe de Barcroft vers la droite et surestime l'hypoxémie. En principe, l'élévation de la température corporelle est inférieure à 0,6°C pendant un protocole de test d'effort (Chwalbińska-Moneta et Hänninen, 1989). L'erreur systématique dans la mesure de PaO_2 en l'absence de correction par la température corporelle est donc inférieure à 2-3 mmHg (Holmgren et Mcilroy, 1964). Pour que la désaturation soit significative il faut donc que la diminution soit d'au moins 9 mmHg. Cependant pour une mesure rigoureuse, le seuil a été placé à 10 mmHg.

1.2.2 A partir de la SaO_2

Plusieurs définitions de la HIE existent à partir de la SaO_2 . Certaines études considèrent qu'une valeur de SaO_2 inférieure à 94% est « anormale » et ont placé le seuil de détection de la HIE à une $SaO_2 \leq 92\%$ (Powers et al., 1989), à 91% (Powers et al., 1988) ou à 90% (Harms et Stager, 1995). Quelques années plus tard, Dempsey et Wagner (1999) qui ont constaté que la $\dot{V}O_{2max}$ diminuait pour des valeurs de SaO_2 inférieures à 95%, ont proposé une classification de la HIE : HIE faible, $SaO_2 = 95-93\%$; HIE modérée, $SaO_2 = 93-88\%$; HIE sévère, $SaO_2 < 88\%$. Cependant de fortes différences individuelles dans les valeurs de repos de SaO_2 ont été observées. C'est pourquoi plusieurs auteurs ont ensuite suggéré de définir la HIE à partir d'un delta de SaO_2 plutôt qu'une valeur fixe de SaO_2 (Massé-Biron et al., 1990; Mucci et al., 1998; Nielsen, 2003). Une chute de 4% entre le début et la fin de l'exercice a été proposée pour définir la HIE (Prefaut et al., 2000). Cette valeur tient compte : 1) du déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine à cause de l'acidose et de l'augmentation de la température corporelle à l'exercice, environ 2% ; 2) de la

précision des oxymètres, également 2%. De plus une diminution transitoire de SaO_2 peut être observée pendant l'exercice sous maximal ($50 - 70\% \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$) (Prefaut et al., 1994). La HIE doit donc être aussi définie comme une diminution persistante de la SaO_2 pendant au moins les 3 dernières minutes de l'exercice (Durand et al., 2000). En résumé, l'équipe du Professeur Prefaut a proposé que la HIE soit définie par une chute d'au moins 4% de la SaO_2 initiée durant les 3 derniers paliers d'un exercice incrémental (Prefaut et al., 2000).

SYNTHESE

La HIE est caractérisée par une diminution de la PaO_2 et de la SaO_2 associée à une augmentation de la D(A-a)O_2 . Elle peut être mise en évidence grâce à la mesure des gaz du sang. Dans ce cas, elle est définie par une diminution minimum de 10 mmHg de PaO_2 ou une valeur de SaO_2 inférieure à 95% en fin d'exercice. La HIE peut également être investiguée avec l'oxymétrie de pouls. Dans ce cas, la chute de SpO_2 doit être d'au moins 4% initiée durant les 3 derniers paliers d'un exercice incrémental.

2 Prévalence de la HIE

La prévalence et la sévérité de la HIE dépendent de plusieurs facteurs certains intrinsèques à l'individu et d'autres en lien avec la pratique sportive.

2.1 En fonction des individus

2.1.1 Influence du statut d'entraînement

Si une légère et transitoire hypoxémie artérielle est observée chez les athlètes sains à l'exercice sous-maximal, chez les athlètes HIE, cette hypoxémie perdure et s'accroît pour des intensités plus élevées. La HIE survient chez environ 50% des sujets sains très entraînés en endurance. A force d'entraînement, ces athlètes dépassent leurs limites cardiaques et

musculaires et sont confrontés aux limites du système respiratoire. Cette catégorie d'athlètes des disciplines d'endurance sont appelés « athlètes extrêmes ». Ces athlètes sont caractérisés par d'importantes valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$. Plusieurs études rapportent une corrélation négative entre la SaO_2 ou la PaO_2 en fin d'exercice et la $\dot{V}O_{2\max}$ (Dominelli et al., 2013; Hopkins, 2006; Lama et al., 1996; Nielsen, 2003; Williams et al., 1986). Chez les jeunes athlètes masculins, il est maintenant bien établi que la HIE apparaît pour des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ proches ou supérieures à 4 l.min⁻¹ ou 55 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (Dempsey et Wagner, 1999; Prefaut et al., 2000) (tableau 3). A partir de ce niveau, plus la $\dot{V}O_{2\max}$ augmente, plus la désaturation artérielle est importante (figure 31). Pour des $\dot{V}O_{2\max}$ moyennes de 63 ml.min⁻¹.kg⁻¹, la SaO_2 moyenne est de 91% (Grataloup et al., 2007; Legrand et al., 2005) tandis que pour des $\dot{V}O_{2\max}$ moyennes de 75 ml.min⁻¹.kg⁻¹, la SaO_2 moyenne chute à 80% (Pedersen et al., 1996). Toutefois les études rapportent de fortes différences interindividuelles dans l'amplitude de la HIE pour des niveaux de $\dot{V}O_{2\max}$ similaires. Par exemple, pour des $\dot{V}O_{2\max}$ d'environ 5,5 l.min⁻¹, certains athlètes ont des valeurs de SaO_2 proches de 97% tandis que pour d'autres athlètes, elles sont seulement de 92% voire même 88% (figure 31).

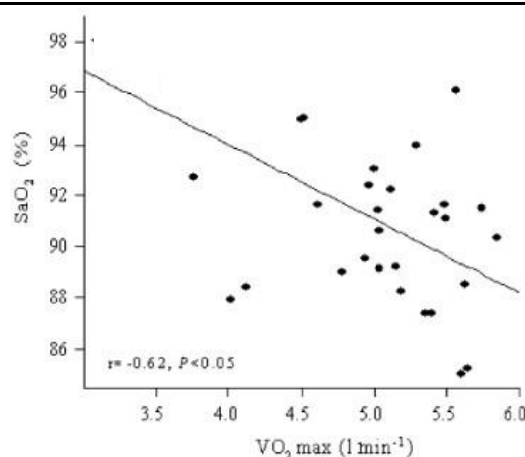


Figure 31. Relation entre la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO_2) en fin d'exercice et la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2\max}$) chez des rameurs (Nielsen, 2003).

Tableau 3. Principales études sur la HIE chez les hommes lors d'un exercice maximal.

	Sujets	Age	Exercice	$\dot{V}O_{2\max}$ l.min ⁻¹ (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %	Delta	Prévalence
(Alis et al., 2014)	6 athlètes HIE	31	Course	(55)			SaO ₂ = 8 P	38%
(Benoit et al., 2003)	12 athlètes	23	Vélo	4,4 (64)		92 P		42%
(Brown et al., 1993)	11 cyclistes	23 (18-28)	Vélo	(67)		90 P	7	64%
(Caillaud et al., 1993)	8 athlètes	28	Vélo	5,0	86		17	
(Chapman et al., 1999)	8 athlètes HIE	21	Course	4,9 (71)		88 P		42%
	6 athlètes non-HIE	23		4,4 (67)		94 P		
(Connes et al., 2004a)	8 athlètes HIE	25	Vélo	(63)			SaO ₂ = 5 P	45%
	11 athlètes non-HIE	22		(64)			SaO ₂ = 2 P	
(Connes et al., 2004b)	9 athlètes HIE	24	Vélo	(65)			PaO ₂ = 12	60%
	6 athlètes non-HIE	26		(60)			SaO ₂ = 5 P PaO ₂ = 3	
(Connes et Boucher, 2010)	5 athlètes non-HIE		Vélo	(63)		~96 P	~2	71%
	7 athlètes HIE +			(63)		~93 P	~4	
	5 athlètes HIE ++			(65)		~90 P	~7	
(Dempsey et al., 1984)	16 coureurs	(20-45)	Course	4,8 (72)	75		16	75%
(Durand et al., 1999)	9 athlètes	23	Vélo	4,7 (65)	85		13	

HIE + = faible ; HIE ++ = modérée. PaO₂ et SaO₂ correspondent aux valeurs mesurées en fin d'exercice. P : mesure par oxymétrie. Delta : différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice.

Tableau 3 (suite)

	Sujets	Age	Exercice	$\dot{V}O_{2\max}$ l.min ⁻¹ (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %	Delta	Prévalence
(Durand et al., 2000)	12 athlètes HIE	24	Vélo	4,7 (65)	86		16	55%
	10 athlètes non-HIE	24		4,5 (64)	96		3	
(Durand et al., 2004a)	7 rameurs	19	Rameur	4,7 (62)		91 P	~7	100%
(Edwards et al., 2000)	10 cyclistes	25	Vélo	5,3 (66)	87		~27	100%
(Gavin et Stager, 1999)	13 athlètes	26	Course	4,8		89 P	~7	100%
			Vélo	4,6		93 P	~3	38%
(Gore et al., 1996)	11 cyclistes	23	Vélo	5,5 (77)	68	90		
	9 sédentaires	27		3,9 (51)	89	95		
(Grataloup et al., 2005)	9 cyclistes HIE	19	Vélo	4,4		92	7	56%
	7 cyclistes non-HIE	22		4,4		95	3	
(Grataloup et al., 2007)	10 cyclistes HIE	20	Vélo	4,3 (63)		91 P		53%
	9 cyclistes non-HIE	23		4,2 (63)		95 P		
(Guenette et al., 2004)	11 cyclistes	26	Vélo	4,8 (63)		~91 P	~7	64%
(Harms et Stager, 1995)	13 athlètes HIE	24	Course	4,8 (66)		88 P		46%
	15 athlètes non-HIE	24		4,5 (62)		94 P		
(Kyparos et al., 2012)	12 rameurs HIE	18	Rameur	(61)		88 P	~10	57%
	9 rameurs non-HIE	19		(62)		95 P	~3	
(Lama et al., 1996)	11 cyclistes	27 (18-32)	Vélo	5,8 (71)		90 P		100%

Tableau 3 (suite)

	Sujets	Age	Exercice	$\dot{V}O_{2\max}$ l.min ⁻¹ (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %	Delta	Prévalence
(Legrand et al., 2005)	10 athlètes HIE	22	Vélo	(63)		~91 <i>P</i>	6	53%
	9 athlètes non-HIE	22		(61)		~95 <i>P</i>	2	
(McKenzie et al., 2005)	8 cyclistes	27	Vélo	4,8 (64)		92 <i>P</i>	~6	
(Powers et al., 1984)	9 athlètes (7H, 2F)	27 H	Vélo	58 H		89 <i>P</i>	~8	100%
		23 F		48 F				
(Powers et al., 1988)	25 athlètes	23	Vélo	72		91 <i>P</i>		52%
(Rice et al., 1999)	7 cyclistes HIE	28	Vélo	5,1	82			
	5 cyclistes non-HIE	23		5,0	92			
(Sheel et al., 2000)	6 cyclistes HIE	25	Vélo	5,2 (69)		90 <i>P</i>	~8	33%
	12 cyclistes non-HIE	28		4,9 (68)		94 <i>P</i>	~4	
(Sheel et al., 2001)	7 cyclistes HIE	29 (18-40)	Vélo	4,9 (65)		90 <i>P</i>	~8	
(Turcotte et al., 1997)	13 athlètes HIE	21 (17-28)	Vélo	4,3 (61)		88 <i>P</i>	~9	54%
	11 athlètes non-HIE			4,1 (58)		93 <i>P</i>	~4	

2.1.2 Influence de l'âge

La HIE touche tous les âges, des athlètes pré-pubères (Nourry et al., 2004) aux athlètes confirmés de 60-70 ans (Aguilaniu et al., 1995; Anselme et al., 1994; Mucci et al., 1998; Prefaut et al., 1994). Nourry et al. (2004) ont montré une prévalence de 29% chez des athlètes de 10 ans avec des $\dot{V}O_{2\max}$ comprises entre 42 et 62 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (tableau 4). Pour les athlètes masculins jusqu'à 40 ans ayant des $\dot{V}O_{2\max}$ supérieures à 55 ml.min⁻¹.kg⁻¹, la majorité des études montre une prévalence d'environ 50% (Benoit et al., 2003; Chapman et al., 1999; Connes et al., 2004b; Durand et al., 2000; Grataloup et al., 2007, 2005; Harms et Stager, 1995; Kyparos et al., 2012; Legrand et al., 2005; Powers et al., 1988; Turcotte et al., 1997) (tableau 4). Cette prévalence semble augmenter pour des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ proches de 70 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (Brown et al., 1993; Dempsey et al., 1984; Edwards et al., 2000; Lama et al., 1996). Chez les athlètes de plus de 60 ans, la HIE a été rapportée pour des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ plus faibles de l'ordre de 32 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (Prefaut et al., 1994) ou 44 ml.min⁻¹.kg⁻¹ (Mucci et al., 1998). Des phénomènes de HIE ont aussi été observé chez des athlètes âgés de 70 ans (Aguilaniu et al., 1995; Anselme et al., 1994) (tableau 4). La prévalence de la HIE pour cette catégorie d'athlètes plus âgés semble importante, de 70% (Massé-Biron et al., 1992) à 100% (Aguilaniu et al., 1995; Prefaut et al., 1994). Toutefois, ce résultat reste encore à confirmer par un plus grand nombre d'étude avec davantage de sujets.

Tableau 4. Principales études sur la HIE chez l'enfant et l'athlète âgé lors d'un exercice maximal.

	Sujets	Age	Exercice	$\dot{V}O_{2\max}$ l.min ⁻¹ (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %	Delta	Prévalence
(Nourry et al., 2004)	7 enfants HIE	10	Vélo	1,6 (51)		91 <i>P</i>		29%
	17 enfants non-HIE	10		1,6 (46)		96 <i>P</i>		
(Aguilaniu et al., 1995)	8 athlètes	48 (30-71)	Vélo	3,4	74		17	100%
(Anselme et al., 1994)	7 cyclistes HIE	66 (56-70)	Vélo	3,2 (43)	80			
	7 triathlètes HIE	22 (20-27)		4,8 (69)	81			
	7 jeunes control	23 (19-30)		2,9 (43)	99			
	7 control âgés	68 (60-70)		2,0 (28)	99			
(Mucci et al., 1998)	9 cyclistes âgés HIE	62	Vélo	3,0 (44)		94 <i>P</i>		
	9 sédentaires âgés	66		2,1 (29)		98 <i>P</i>		
(Prefaut et al., 1994)	10 athlètes	23	Vélo	4,6	~88		~13	80%
	10 athlètes âgés	65		2,6	~72		~16	100%

PaO₂ et SaO₂ correspondent aux valeurs mesurées en fin d'exercice. *P* : mesure par oxymétrie. Delta : différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice.

2.1.3 Influence du genre

Les femmes ont les mêmes niveaux de désaturation artérielle que les hommes mais puisqu'elles ont des capacités de travail moins importantes que les hommes, la HIE apparaît pour des $\dot{V}O_{2\max}$ plus faibles (Guenette et al., 2004) (tableau 5). En effet plusieurs études ont observé que des athlètes féminines avec des $\dot{V}O_{2\max}$ inférieures à $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ peuvent développer une HIE (Dominelli et al., 2013; Hopkins et al., 2000; Powers et al., 1984; Richards et al., 2004; Walls et al., 2002). En revanche chez les athlètes masculins de même âge, aucun cas de HIE n'a été rapporté pour ces valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ (Gore et al., 1996). Généralement les hommes développent une HIE pour des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ 150% supérieures aux valeurs prédictives de la population (Guenette et Sheel, 2007). Tandis que chez les femmes, Richards et al. (2004) ont montré que la HIE pouvait survenir pour des valeurs 15 à 20% inférieures aux valeurs prédictives. Ces résultats sont en accord avec ceux de Harms et al. (1998) indiquant que la moitié des femmes développant une HIE ont des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ 15% inférieures aux valeurs prédictives. Quant à la prévalence, elle est généralement comprise entre 60-65% (Dominelli et al., 2013; Guenette et al., 2004; Harms et al., 2000; Hopkins et al., 2000; Richards et al., 2004) mais elle peut atteindre 75% dans certaines études (Croix et al., 1998; Harms et al., 1998). Les résultats actuels semblent donc indiquer une prévalence de la HIE chez les femmes supérieure à celle des hommes. De plus la HIE surviendrait pour des niveaux de $\dot{V}O_{2\max}$ plus faibles. Les athlètes féminines seraient donc plus à même de développer une HIE que les athlètes masculins.

Tableau 5. Principales études sur la HIE chez les femmes lors d'un exercice maximal.

	Sujets	Age	Exercice	$\dot{V}O_{2\max}$ l.min ⁻¹ (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	PaO ₂ mmHg	SaO ₂ %	Delta	Prévalence
(Croix et al., 1998)	6 femmes non-HIE			(45)	95	96		
	7 coureurs HIE ++	27 (18-42)	Course	(57)	86	94		76%
	15 coureurs HIE +++			(58)	74	91		
(Dominelli et al., 2013)	10 femmes non-HIE	25 (19-34)	Course	2,8 (43)	93	96		67%
	20 femmes HIE	27 (19-42)		3,2 (51)	80	93		
(Guenette et al., 2004)	10 cyclistes	28	Vélo	3,4 (54)		~91 <i>P</i>	~6	60%
(Harms et al., 1998)	7 femmes non-HIE			3,1 (47)	93	95		
	7 coureurs HIE ++	27 (18-42)	Course	3,2 (57)	86	94		75%
	15 coureurs HIE +++			3,5 (61)	73	90		
(Harms et al., 2000)	25 coureurs	28 (18-42)	Course	3,3 (57)	82 (67-88 HIE)	92 (87-92 HIE)		60%
(Hopkins et al., 2000)	7 athlètes non-HIE				97			
	6 athlètes HIE ++	27	Course	3,0 (51)	86			59%
	4 athlètes HIE +++				77			
(Richards et al., 2004)	17 athlètes non-HIE	26		2,8 (46)		97 <i>P</i>		
	19 athlètes HIE +	28	Vélo	2,8 (48)		93 <i>P</i>		65%
	16 athlètes HIE ++	24		2,8 (45)		90 <i>P</i>		
(Walls et al., 2002)	8 femmes	21 (19-25)	Course	(47)		~91 <i>P</i>	~7	

HIE + = faible ; HIE ++ = modérée ; HIE +++ = sévère. PaO₂ et SaO₂ correspondent aux valeurs mesurées en fin d'exercice. *P* : mesure par oxymétrie. Delta : différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice.

2.2 En fonction des modalités d'exercice

2.2.1 Influence de l'intensité d'exercice

Si classiquement, la HIE est définie pour des exercices maximaux, elle intervient aussi pour des exercices sous-maximaux. Lors d'un exercice maximal à charge croissante chez les athlètes HIE, la chute de PaO_2 et donc aussi de SaO_2 s'aggravent pour des intensités proches de 60% de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ (Anselme et al., 1994; Dempsey et al., 1984; Dominelli et al., 2013; Prefaut et al., 1994) et ce jusqu'à la fin de l'exercice. L'augmentation de la D(A-a)O_2 a été observée pour des intensités similaires (Dominelli et al., 2013; Rice et al., 1999) voir supérieures, au-delà de 70% de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ (Anselme et al., 1994; Caillaud et al., 1992; Durand et al., 1999). Lors d'un exercice à charge constante, plus l'intensité est élevée, plus la chute de PaO_2 et SaO_2 est rapide. Pour des intensités supérieures à 80% de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$, l'hypoxémie apparaît dans la première minute d'exercice et se maintient jusqu'à la fin de l'exercice (Dempsey et al., 1984; Gore et al., 1997; Powers et al., 1992; Williams et al., 1986) tandis que la D(A-a)O_2 augmente pendant les premières minutes à l'exercice (Gore et al., 1997).

2.2.2 Influence de la pratique sportive

Les études sur la HIE se sont intéressées majoritairement à 4 spécialités sportives d'endurance : la course à pied, le cyclisme, le triathlon et l'aviron. Une étude rapporte également des cas de HIE chez des nageurs (Spanoudaki et al., 2004). La HIE a été étudiée principalement lors d'exercice sur cyclo-ergomètre ou tapis et plus rarement sur rameur (tableaux 3, 4, 5). Les études ont montré que la HIE ainsi que la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ sont plus importantes lors d'un exercice de course par rapport à un exercice de vélo (Galy et al., 2005; Gavin et Stager, 1999; Hopkins et al., 2000; Rice et al., 2000). Dans l'étude de Gavin et Stager (1999), la SaO_2 en fin d'exercice maximal est de 89% en course et 93% en vélo. Holmberg et al. (2007) ont observé une désaturation artérielle et une $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ plus importante en course ou en ski roues (93%) que lors d'un exercice avec les bras uniquement (96%). Donc plus la

masse musculaire recrutée pendant l'exercice est importante, plus la $\dot{V}O_{2\max}$ augmente (Bergh et al., 1976) et plus la SaO_2 diminue (Rasmussen et al., 1991).

En plus de la masse musculaire recrutée, la position du corps lors de la pratique peut influencer la HIE en augmentant les contraintes ventilatoires. Par exemple, il a été montré que la position spécifique du rameur pouvait induire une limitation mécanique de la ventilation (Cunningham et al., 1975). La position regroupée des rameurs réduirait les $V_{T\max}$ par un écrasement de l'abdomen et de la cage thoracique, limitant en partie la $\dot{V}_{E\max}$ ainsi que les autres paramètres ventilatoires (Cunningham et al., 1975; Szal et Schoene, 1989). Plusieurs études ont rapporté des paramètres ventilatoires moins élevés lors d'un exercice de rameur par rapport à un exercice de vélo ou de course (Cunningham et al., 1975; Smith et al., 1994). Chez des rameurs de haut niveau, Durand et al. (2004a) ont trouvé une prévalence de 100% de la HIE. Ces auteurs suggèrent que la combinaison d'une grande masse musculaire recrutée et d'une limitation ventilatoire pourraient expliquer l'importance de la prévalence. Récemment, Kyparos et al. (2012) ont relativisé ce taux en indiquant une prévalence de 57%. Toutefois, il est difficile de comparer ces 2 études puisque la définition de la HIE utilisée est différente.

Prises dans leur ensemble, ces études indiquent cependant que la sévérité et la prévalence de la HIE varient au sein d'une même discipline sportive et pour des niveaux de $\dot{V}O_{2\max}$ similaires (tableaux 3, 4, 5). Ces résultats laissent donc suggérer l'existence d'un autre paramètre pouvant influencer la HIE.

2.2.3 Influence des modalités d'entraînement

Les résultats obtenus dans l'étude de Durand et al. (2000) laissent suggérer que la différence dans le volume d'entraînement (4h/semaine) et peut être aussi l'intensité d'entraînement puisse expliquer les différences interindividuelles de fréquence d'apparition de la HIE. Cette hypothèse a été confirmée par l'étude de Galy et al. (2003) qui a montré une chute plus importante de SpO_2 à l'exercice maximal au terme d'une période d'entraînement dite « haute » (13h/semaine) comparée à une période « basse » (6h/semaine) sans différence de $\dot{V}O_{2\max}$. Ces auteurs ont également observé une corrélation négative entre la chute de SpO_2

en fin d'exercice et le volume d'entraînement après 6 semaines d'entraînement intensif. D'autre part, Mucci et al. (2004) ont montré qu'un entraînement de 8 semaines de type interval-training supra-maximal (140% de la vitesse maximale aérobie, 3 séances par semaine) était suffisant pour laisser apparaître ou renforcer une HIE chez des sportifs, hommes ou femmes, non entraînés en endurance. En effet, après entraînement, 40% des sujets développaient une HIE et la $\dot{V}O_{2\max}$ était augmentée. La HIE apparaît pour des sujets avec des $\dot{V}O_{2\max}$ de l'ordre de $45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. La survenue de la HIE semble donc en partie liée au volume d'entraînement ainsi qu'à son intensité.

SYNTHESE

La HIE survient dès l'exercice sous-maximal et est accentuée pour des intensités d'exercice supérieures à 60-70% de la $\dot{V}O_{2\max}$. Chez les athlètes masculins jeunes (18-40 ans), la HIE se développe chez environ 50% des athlètes entraînés en endurance avec des $\dot{V}O_{2\max}$ supérieures à $55 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. La HIE est potentialisée par le statut d'entraînement, l'âge, la masse musculaire recrutée pendant l'exercice et par les modalités d'entraînement. Chez les athlètes pré-pubères, âgés ou féminines, la HIE se développe pour des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ inférieures.

3 Conséquences de la HIE

3.1 Sur la $\dot{V}O_{2\max}$

Afin de déterminer les conséquences de la HIE sur la $\dot{V}O_{2\max}$ et les performances, plusieurs études en hyperoxie ont été réalisées. Ces études ont permis de montrer qu'une hyperoxie modérée (~30%) pouvait prévenir la désaturation artérielle chez des athlètes HIE aussi bien chez les hommes (Grataloup et al., 2005; Nielsen et al., 1999, 1998; Powers et al., 1989) que chez les femmes (Harms et al., 2000). Ces études indiquent également une amélioration de la $\dot{V}O_{2\max}$ proportionnelle au degré d'hypoxémie artérielle développé en normoxie. Grataloup et al. (2005) ont montré que la $\dot{V}O_{2\max}$ augmentait de manière plus importante

chez les athlètes HIE en hyperoxie par rapport aux athlètes non-HIE (+12% vs +4%, respectivement). Grâce au maintien de la valeur de SaO_2 pendant l'exercice (~98%), le CaO_2 augmentait de 7,6% chez les athlètes HIE contre seulement 3,0% chez les athlètes non-HIE. De plus l'augmentation de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ était corrélée à l'amélioration de la SaO_2 . Ces résultats démontrent donc que la diminution de la SaO_2 chez les athlètes HIE induit une diminution de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$. Cette diminution de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ apparaît pour une chute minimale de 3% de la SaO_2 par rapport au repos (Harms et al., 2000). En dessous de 95%, une diminution de 1% de SaO_2 induit une réduction de 1 à 2% de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ (Dempsey et Wagner, 1999). Lawler et al. (1988) ont constaté qu'une diminution de 10 à 15% de la SaO_2 avait les mêmes effets délétères sur la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ qu'une exposition à une altitude de 3000 m.

Comme nous l'avons vu précédemment, la SaO_2 et la PaO_2 conditionnent en partie le transport de l' O_2 . C'est pourquoi, une diminution de la SaO_2 peut réduire les apports musculaires en O_2 (Calbet, 2000) et donc *in fine* la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$. Legrand et al. (2005) ont montré que lors d'un exercice maximal, les athlètes HIE présentaient une diminution plus importante du niveau d'oxygénation musculaire que les athlètes non-HIE (figure 32). Toutefois les valeurs de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ et de P_{max} étaient identiques entre les 2 groupes. L'hypothèse d'une amélioration des capacités d'extraction musculaire de l' O_2 chez les athlètes HIE permettant de compenser la diminution du CaO_2 et ainsi limiter la chute de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$, a été proposée mais elle nécessite encore d'être confirmée.

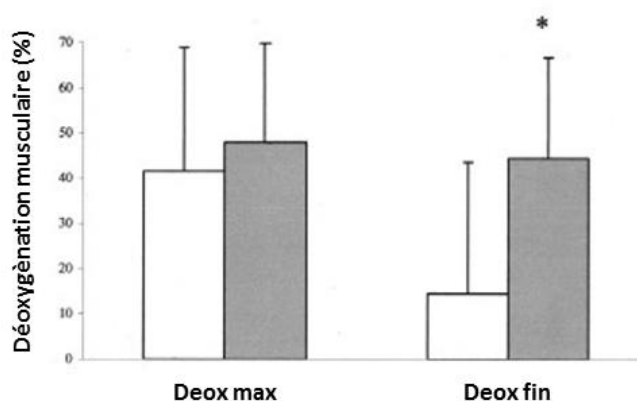


Figure 32. Comparaison de la désoxygénation musculaire maximale (Deoxmax) et en fin d'exercice (Deox_{fin}) chez des athlètes non-HIE (barres blanches) et des athlètes HIE (barres grises). * Différence significative avec le groupe non-HIE (Legrand et al., 2005).

3.2 Sur la performance

Koskolou et McKenzie (1994) ont montré que pour des valeurs de SaO_2 proches de 87%, les capacités de travail sont diminuées alors qu'aucune différence n'est observée pour des niveaux de SaO_2 à 90%. De plus, Billat et al. (1995) ont observé un moindre temps d'exhaustion à 90% de la vitesse maximale aérobie chez les athlètes avec les plus grandes amplitudes de HIE. Toutefois, cette corrélation n'était pas significative pour des vitesses de 100% et 105% de la vitesse maximale aérobie. Les études en hyperoxie attestent d'une amélioration des performances chez les athlètes HIE par rapport à la normoxie (Grataloup et al., 2005; Nielsen et al., 1999, 1998; Peltonen et al., 1995; Romer et al., 2006). Par exemple, Nielsen et al. (1999) indiquent une augmentation de la P_{max} de 2,4% lors d'un test maximal sur rameur en hyperoxie. La P_{max} atteinte est 3,8% plus importante chez des athlètes HIE lors d'un test d'effort en vélo en hyperoxie (Grataloup et al., 2005). A puissance égale ($\sim 92\%$ de la P_{max}), les athlètes HIE sont capables de tenir deux minutes plus longtemps en hyperoxie ($\text{SaO}_2 \approx 98\%$) par rapport au test en normoxie ($\text{SaO}_2 \approx 92\%$) (Romer et al., 2006).

Malgré l'amélioration du CaO_2 en hyperoxie, Nielsen et al. (1999) n'ont pas mesuré d'amélioration de l'oxygénation musculaire à l'exercice en hyperoxie par rapport à la normoxie. Pedersen et al. (1999) ont observé une diminution du flux sanguin du quadriceps et des apports en O_2 musculaires inchangés en hyperoxie. Comme en hypoxie chronique, lorsque le CaO_2 est normalisé, les bénéfices de cette disponibilité supplémentaire en O_2 ne profitent pas aux muscles. Nielsen et al. (1999) ont observé une amélioration de l'oxygénation cérébrale à l'exercice en hyperoxie par rapport à la normoxie. Alors que les apports en O_2 musculaires n'étaient pas améliorés, les performances étaient augmentées. Les auteurs suggèrent donc que l'hypoxémie cérébrale est un facteur déterminant pour la limitation de la capacité de travail chez les athlètes HIE. Cette redistribution des apports en O_2 lors de l'exercice en hyperoxie permet d'expliquer que la performance n'augmente pas proportionnellement à la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$, bien qu'elle soit quand même corrélée à l'augmentation du CaO_2 (Grataloup et al., 2005; Nielsen et al., 1998; Peltonen et al., 1995). Si la baisse de la performance est directement liée à l'impact de l'hypoxémie sur les différents maillons de la chaîne cardio-respiratoire, le cerveau pourrait aussi être impliqué.

Il a été montré qu'une diminution du niveau d'oxygénation cérébrale pourrait, via le contrôle nerveux central, induire une fatigue des muscles locomoteurs accrue et une réduction du recrutement musculaire (Amann et al., 2006a; Amann et Calbet, 2008). En prévenant la HIE, lors d'une étude en hyperoxie, Romer et al. (2006) ont montré une réduction de la fatigue des muscles locomoteurs (figure 33). Leurs résultats montrent que quand la SaO_2 est maintenue au-dessus de 94%, les athlètes ne présentent pas de signes de fatigue musculaire. Celle-ci apparaît pour des SaO_2 inférieures à 92% et est accentuée pour des SaO_2 d'environ 88%. Amann et Calbet (2008) ont estimé qu'une diminution de la SaO_2 de plus de 5% pouvait accentuer le développement de la fatigue périphérique. La HIE, via la diminution de la SaO_2 , semble donc induire une fatigue des muscles locomoteurs plus importante. La relation entre l'oxygénation cérébrale, la fatigue des muscles locomoteurs et la HIE ainsi que les conséquences sur la performance doivent encore être étudiées.

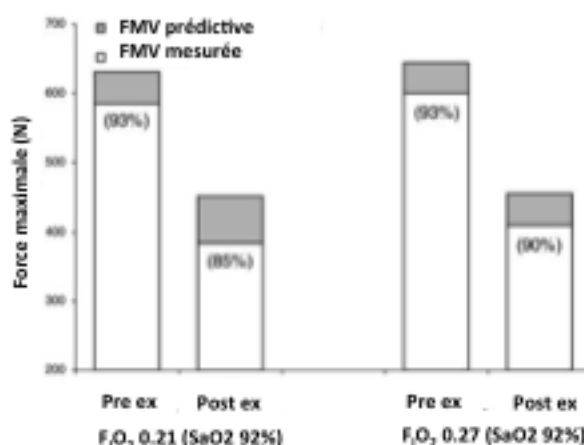


Figure 33. Effet de la HIE sur la force maximale volontaire du quadriceps. Les valeurs entre parenthèses correspondent au pourcentage d'activation du quadriceps. Après le test en normoxie, l'activation volontaire et la force maximale de contraction du quadriceps diminuent significativement de 8 et 35%, respectivement. La diminution de l'activation volontaire du quadriceps après l'exercice est significativement moins importante en hyperoxie par rapport à la normoxie, -8% et -3%, respectivement (Romer et al., 2006).

SYNTHESE

La HIE semble donc induire une diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ via la baisse des apports musculaires en O_2 . Cette baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ pourrait être limitée par une augmentation des capacités d'extraction de l' O_2 chez les athlètes HIE mais cette hypothèse doit encore être confirmée. En plus d'entraîner une diminution de la performance, la HIE pourrait avoir d'autres conséquences comme une baisse de l'oxygénation cérébrale et une fatigue accrue des muscles locomoteurs.

4 Physiopathologie

L'entraînement en endurance conduit à des adaptations cardiovasculaires et musculaires qui peuvent permettre d'augmenter la $\dot{V}O_{2\max}$ jusqu'à 50% (Jensen et al., 2001). En revanche l'entraînement a peu d'effet sur le système respiratoire (Saltin et al., 1968a). Par conséquent, lorsque les athlètes entraînés en endurance développent de hauts niveaux métaboliques à l'exercice, le système respiratoire est poussé à ses limites. Plusieurs limitations peuvent apparaître aboutissant à une diminution de la PaO_2 et de la SaO_2 (Dempsey et al., 1984; Powers et al., 1988; Williams et al., 1986). La HIE est le résultat des contraintes de l'entraînement en endurance et de ses modalités sur le système respiratoire.

Pour bien comprendre la physiopathologie de la HIE, il est important de rappeler qu'elle est composée de deux phases : une phase précoce caractérisée par une hypoxémie artérielle, puis une phase tardive pendant laquelle l'hypoxémie artérielle s'aggrave et un trouble des échanges gazeux apparaît. En fonction de ces phases, les explications physiopathologiques ne sont pas les mêmes.

4.1 Hypoventilation alvéolaire relative

4.1.1 Evolution et mesures à l'exercice

En réponse à un exercice, le système respiratoire va s'adapter en augmentant la \dot{V}_E et surtout la \dot{V}_A afin de maintenir l'homéostasie des gaz du sang artériel. Ainsi la PAO_2 augmente et la $PaCO_2$ diminue à l'exercice, c'est l'hyperventilation. Chez les athlètes entraînés en endurance, la \dot{V}_E à l'exercice maximal peut augmenter jusqu'à 200 l.min⁻¹. Cependant, les niveaux métaboliques atteints sont eux aussi très élevés et donc la demande en O_2 est importante. Le terme d'hypoventilation relative est utilisé lorsque la \dot{V}_A est inférieure au niveau métaboliquement requis pour maintenir l'homéostasie des gaz du sang artériel. Comme la \dot{V}_A est inversement proportionnelle à la $PaCO_2$, la $PaCO_2$ est utilisée comme un indicateur de la \dot{V}_A . Dempsey et Wagner (1999) ont établi que la limite de la réponse hyperventilatoire se situait à une $PaCO_2$ comprise entre 35-38 mmHg ; quand la $PaCO_2$ est supérieure à 38 mmHg et qu'elle est associée à une diminution de la PAO_2 , c'est l'hypoventilation alvéolaire relative. Les mesures de $PaCO_2$ et PAO_2 sont des outils de choix pour mettre en évidence une hypoventilation alvéolaire relative mais elles nécessitent des mesures de gaz du sang. Or, comme nous l'avons vu précédemment, cette méthode est invasive. Méthodologiquement plus facile, l'étude du rapport $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ permet de connaître le rendement ventilatoire.

Depuis la publication pionnière de Dempsey et al. (1984) montrant le rôle de l'hypoventilation alvéolaire relative dans la diminution de la PAO_2 à l'exercice sous-maximal, plusieurs études ont confirmé cette hypothèse. Pour un même niveau d'exercice, les athlètes HIE ont des valeurs de $PaCO_2$ plus élevées que des sédentaires (Caillaud et al., 1993, 1992; Gore et al., 1996; McConnell et Semple, 1996; Prefaut et al., 1994). De plus, Powers et al. (1988, 1984) ont montré que les athlètes avec les plus petites valeurs de SaO_2 sont ceux qui ont aussi les valeurs de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ les plus basses. Plusieurs études ont trouvé une corrélation négative entre la PAO_2 ou SaO_2 avec la $PaCO_2$ ou le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ (Caillaud et al., 1992; Harms et Stager, 1995; Miyachi et Tabata, 1992) confirmant que l'hypoxémie artérielle à l'exercice sous-maximal est associée à une réponse ventilatoire inadéquate. De plus, Durand

et al. (2000) ont suggéré que cette phase d'hypoventilation alvéolaire relative à l'exercice sous-maximal serait commune à tous les athlètes.

Le rôle de l'hypoventilation alvéolaire relative à l'exercice maximal est plus controversé. Plusieurs études ont montré des valeurs de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ inférieures en fin d'exercice maximal chez des athlètes HIE par rapport à des sédentaires ou des athlètes non-HIE (Caillaud et al., 1992; Harms et Stager, 1995). Dans l'étude de Caillaud et al. (1992), chez les athlètes HIE en fin d'effort maximal, la $PaCO_2$ était de 38,4 mmHg en moyenne alors qu'elle était de 33,9 mmHg chez les sédentaires. Une corrélation négative entre la $PaCO_2$ ou le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ avec la PaO_2 ou la SaO_2 a également été remarquée (Benoit et al., 2003; Caillaud et al., 1992; Harms et Stager, 1995; Hopkins, 2006; Rice et al., 1999). La figure 34 souligne tout de même les fortes variations interindividuelles dans la réponse ventilatoire à l'exercice intense. D'autre part, certaines études ne mesurent pas de différence $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ et/ou de $PaCO_2$ en fin d'exercice entre des athlètes HIE ou les athlètes non-HIE (Chapman et al., 1999; Durand et al., 2000; Rice et al., 1999). De même, Powers et al. (1992) ne notent pas de relation significative entre la PaO_2 et la PAO_2 à l'exercice maximal. Une explication possible à ces différences de résultats entre les études pourrait venir du niveau de désaturation des sujets. En effet, Harms et al. (1998) ont montré une $PaCO_2$ et une PAO_2 inférieures en fin d'exercice chez les athlètes avec hypoxémie sévère ($PaO_2 \approx 73$ mmHg) comparés aux athlètes avec une hypoxémie modérée ($PaO_2 \approx 86$ mmHg) ou non hypoxémiques. Dempsey et al. (1984) ont également remarqué que les athlètes avec une HIE sévère avaient des valeurs de $PaCO_2$ supérieures à 35 mmHg avec des PAO_2 inférieures à 110 mmHg tandis que les athlètes moins hypoxémiques n'avaient pas de trouble de l'hyperventilation à l'exercice. A l'exercice maximal, l'hypoventilation ne semble pas être un mécanisme explicatif de la HIE généralisable à l'ensemble de la population des athlètes hypoxémiques. Elle pourrait intervenir chez les athlètes avec les hypoxémies les plus sévères mais ces résultats restent à confirmer car de fortes variabilités interindividuelles dans la réponse ventilatoire ont été observées pour un même niveau de désaturation artérielle (figure 34).

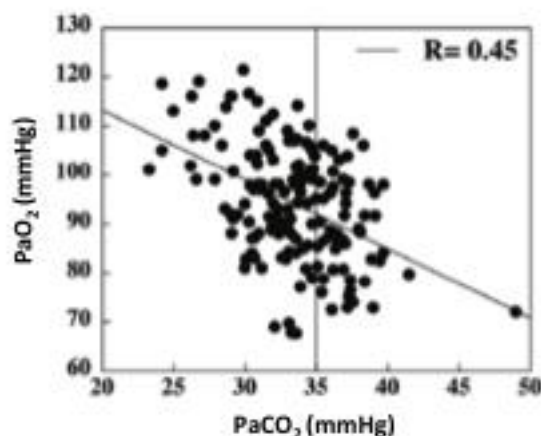


Figure 34. Relation entre la pression artérielle en O₂ (PaO₂) et la pression artérielle en CO₂ (PaCO₂) lors d'exercices de course ou de vélo à 90-100% de $\dot{V}O_{2max}$ chez 181 sujets (58 femmes et 123 hommes) (Hopkins, 2006).

De manière générale, il a été estimé que l'hypoventilation alvéolaire relative serait responsable de 50% de la HIE (Prefaut et al., 2000) et qu'elle n'explique pas la phase tardive de la HIE à l'exercice maximal (Durand et al., 2000; Powers et al., 1992). Caillaud et al. (1992) indiquent que la HIE est explicable par l'hypoventilation alvéolaire relative jusqu'à une $\dot{V}O_2$ d'environ 3 l.min⁻¹ soit pour des intensités d'exercice d'environ 65-75% de la $\dot{V}O_{2max}$.

4.1.2 Mécanismes impliqués

L'hypoventilation à l'exercice chez des athlètes entraînés en endurance est en partie expliquée par les conséquences de l'entraînement. En effet, l'entraînement en endurance induit des modifications métaboliques diminuant la lactatémie (MacRae et al., 1992) et l'oxydation des glucides au profit de celle des lipides (Brooks and Mercier, 1994). Une quantité moindre de lactates produits et d'hydrates de carbone oxydé induit une diminution de la production du CO₂ et donc du $\dot{V}CO_2$ qui devient inférieure à la \dot{V}_E pour une charge donnée. D'autre part, afin de faire face à la grande demande en O₂ à l'exercice et donc aux hauts niveaux ventilatoires exigés, la PaCO₂ est régulée à des valeurs plus hautes. Ainsi, la sensibilité des centres respiratoires au CO₂ et à l'hypoxie pourrait être émoussée et conduire à une diminution de la réponse ventilatoire. Des études ont montré que la réponse

ventilatoire au CO₂ était inférieure chez les athlètes HIE (Harms et Stager, 1995; Miyachi et Tabata, 1992). Cependant, ces résultats doivent encore être confirmés car d'autres études ne trouvent pas de lien entre la SaO₂ et la réponse ventilatoire à l'hypoxie (Guenette et al., 2004). L'entraînement induit donc des modifications visant à diminuer la \dot{V}_E et pouvant donc être responsable de l'hypoventilation alvéolaire relative observée chez les athlètes.

Une autre hypothèse envisagée pour expliquer l'hypoventilation alvéolaire relative est la limitation mécanique des flux inspiratoire et expiratoire (Chapman et al., 1998; Dominelli et al., 2013; Johnson et al., 1992; Walls et al., 2002). Johnson et al. (1993) ont montré que, pour des jeunes athlètes entraînés en endurance, une valeur de \dot{V}_E proche de 168 l.min⁻¹ pouvait correspondre aux limites mécaniques du poumon attestant d'un épuisement des réserves ventilatoires (Dominelli et al., 2013). Or, de tels niveaux de \dot{V}_E ne sont atteints que lors d'exercice maximal. Une limitation de la \dot{V}_E par des contraintes mécaniques ne semble donc possible que lors de l'exercice maximal. De plus, ce paramètre étant déterminé principalement par des caractéristiques anatomiques, il pourrait expliquer la grande variabilité individuelle dans la réponse ventilatoire. Cependant, lors d'un exercice maximal en respirant de l'hélium afin de diminuer les contraintes mécaniques respiratoires, la PaO₂ est seulement légèrement améliorée (Dempsey et al., 1984; Dominelli et al., 2013) suggérant qu'il ne s'agit pas du mécanisme explicatif principal de la HIE lors de la phase tardive.

Le maintien de hauts niveaux ventilatoires peut générer une fatigue accrue des muscles respiratoires pouvant limiter l'augmentation ou le maintien de la \dot{V}_E (Johnson et al., 1993). Hopkins (2006) indique que les muscles respiratoires peuvent consommer jusqu'à 15% de la $\dot{V}O_{2max}$ pour maintenir de hauts niveaux ventilatoires. De plus, une limitation mécanique de la \dot{V}_E peut potentialiser la fatigue en augmentant les résistances au flux respiratoire. Bien que la fatigue des muscles respiratoires n'intervienne pas pour des exercices de courtes durées comme lors de test d'effort, elle semble jouer un rôle lors d'exercice d'endurance à hautes intensités (85% de la $\dot{V}O_{2max}$) (Johnson et al., 1993).

L'hypoventilation alvéolaire relative est un mécanisme explicatif de la HIE à l'exercice sous-maximal donc lors de la phase précoce. Elle peut être expliquée par des adaptations ventilatoires consécutives à l'entraînement en endurance : diminution de la production de lactates, de l'oxydation des hydrates de carbone ainsi que de la sensibilité des centres respiratoires au CO_2 et à l'hypoxie. Cependant, elle ne permet pas d'expliquer la HIE pendant la phase tardive.

4.2 Trouble des échanges gazeux

Comme nous l'avons vu précédemment, la HIE est associée à une augmentation de la $D(A-a)\text{O}_2$ traduisant un trouble des échanges gazeux (figure 35). Cependant, il est difficile d'estimer le degré exact d'implication de la $D(A-a)\text{O}_2$ dans l'hypoxémie. La PaO_2 étant utilisée dans l'équation de détermination de la $D(A-a)\text{O}_2$, ce sont deux paramètres covariants. Il est donc impossible d'effectuer des régressions entre la PaO_2 et la $D(A-a)\text{O}_2$. Toutefois les études ayant mesuré les gaz du sang artériel chez les athlètes HIE rapportent toutes une augmentation accrue de la $D(A-a)\text{O}_2$. Chez les athlètes non-HIE, la $D(A-a)\text{O}_2$ augmente jusqu'à des intensités proches de 70-80% de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$. Pour des intensités plus élevées, la $D(A-a)\text{O}_2$ continue à augmenter et ce de façon plus marquée uniquement chez les athlètes HIE (Durand et al., 2000).

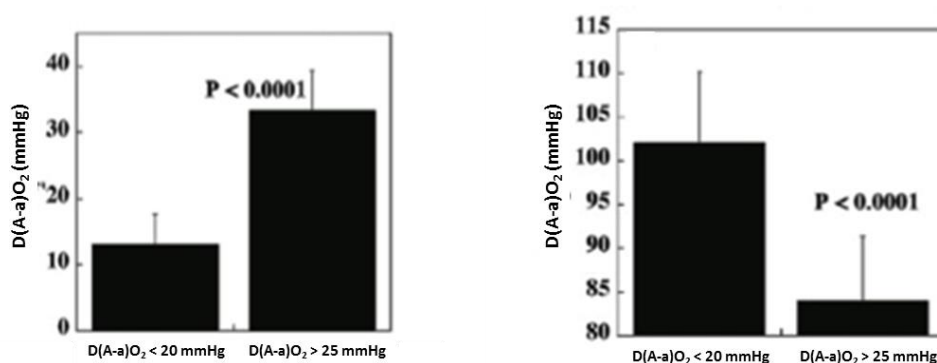


Figure 35. Comparaison de la pression artérielle en O_2 (PaO_2) entre 69 athlètes présentant un trouble des échanges gazeux (différence alvéolo-artérielle en O_2 ($D(A-a)\text{O}_2$) > 25 mmHg) et 69 athlètes sans trouble des échanges gazeux ($D(A-a)\text{O}_2 < 20$ mmHg) lors d'un exercice maximal (Hopkins, 2006).

L'implication d'un trouble des échanges gazeux dans la physiopathologie de la phase tardive de la HIE ne fait aucun doute. Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène : les shunts pulmonaires, l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} et la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire.

4.2.1 Shunts pulmonaires

Les shunts pulmonaires sont peu impliqués dans l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ à l'exercice. En effet, ils expliquent au maximum 7% de la $D(A-a)O_2$, ce qui correspond à une augmentation de seulement 2 mmHg (Hopkins et al., 1998a; Jonk et al., 2007; Olfert et al., 2004; Podolsky et al., 1996). Ces résultats ont été obtenus à partir d'une compilation de plusieurs études regroupant 64 sujets avec des $\dot{V}O_{2max}$ allant de 2 à 6 l.min⁻¹ et des $D(A-a)O_2$ moyennes de 19 ± 10 mmHg (Hopkins et al., 2009). Ces résultats sont donc valables pour les athlètes entraînés en endurance et présentant des troubles des échanges gazeux. De plus, Rice et al. (1999) ont montré que la chute de la PaO_2 chez des athlètes HIE pouvait être expliquée pour environ 3% par les shunts pulmonaires. Les shunts pulmonaires contribueraient à faire baisser la PaO_2 de seulement 2 à 3 mmHg pour des valeurs moyennes de fin d'exercice à 87 mmHg. Plus récemment, Vogiatzis et al. (2008) ont également confirmé que les shunts pulmonaires ne participaient pas de manière significative à la chute de PaO_2 chez des athlètes entraînés durant l'exercice maximal.

Ces résultats indiquent clairement que les shunts pulmonaires ont un rôle plus que modeste dans l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ au cours de l'exercice. Ils ne peuvent donc pas totalement expliquer la HIE observée chez les athlètes extrêmes.

4.2.2 Inégalité du rapport ventilation/perfusion

Il est maintenant bien établi que l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} augmente légèrement à l'exercice (Gale et al., 1985; Hopkins et al., 1994; Wagner et al., 1986). Cette augmentation n'est pas dépendante du statut d'entraînement puisqu'il n'y a pas de différence entre les athlètes entraînés ($\dot{V}O_{2\max} > 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) et les sédentaires ($\dot{V}O_{2\max} < 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) (Hopkins et Harms, 2004). Il n'y a pas non plus de différence de valeurs lors d'un exercice intensif entre des athlètes présentant un trouble des échanges gazeux ($D(A-a)O_2 > 25 \text{ mmHg}$) et des athlètes n'en présentant pas (Hopkins, 2006). Ces résultats sur 55 sujets ont montré que l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} était responsable de 12 à 15 mmHg de la $D(A-a)O_2$ expliquant la totalité de la $D(A-a)O_2$ chez les athlètes non-HIE. Hammond et al. (1986) ont montré que l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} est le principal facteur explicatif de la $D(A-a)O_2$ pour des $\dot{V}O_{2\max}$ inférieures à $2,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ou des intensités d'exercice inférieures à 60% de la $\dot{V}O_{2\max}$ pour des $\dot{V}O_{2\max} \approx 4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ (figure 36). Pour des intensités plus élevées, lorsque la $D(A-a)O_2$ augmente, l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} n'expliquerait plus qu'un tiers de la $D(A-a)O_2$ (Hammond et al., 1986).

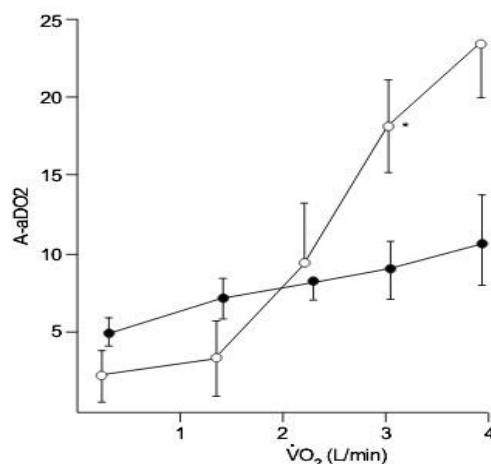


Figure 36. Evolution de la différence alvéolo-artérielle en O_2 ($(A-a)DO_2$) en fonction de la consommation maximale d' O_2 ($\dot{V}O_{2\max}$) au cours de l'exercice. Les ronds noirs représentent les valeurs de $D(A-a)O_2$ prédite à partir des valeurs du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} tandis que les ronds blancs symbolisent les valeurs de $AaDO_2$ mesurées. * Différence significative avec les valeurs prédites (Hammond et al., 1986).

Ces résultats ont été confirmés par Hopkins et al. (1998a) lors d'un exercice de 60 minutes à 65% de la $\dot{V}O_{2\max}$ ($\approx 3 \text{ l.min}^{-1}$) chez des athlètes HIE très entraînés. Lors d'exercices maximaux avec des $\dot{V}O_{2\max} \approx 5,1 \text{ l.min}^{-1}$, l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} expliquait les deux tiers de la $D(A-a)O_2$. Lors d'une précédente étude, Hopkins et al. (1994) avaient également montré que 60% de la $D(A-a)O_2$ pouvait être expliqué par l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} lors d'exercices maximaux. En compilant les résultats de plusieurs études, Hopkins (2006) a établi que 50% de la $D(A-a)O_2$ pouvait être expliqué par l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} à l'exercice maximal chez les athlètes HIE.

Actuellement, les mécanismes responsables de l'augmentation de l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} à l'exercice ne sont pas encore précisément connus. Dempsey et Wagner (1999) ont proposé plusieurs hypothèses : 1) une bronchoconstriction qui pourrait modifier la distribution de la ventilation alvéolaire mais comme ce phénomène ne survient pas chez la majorité des athlètes, il ne peut pas être le principal mécanisme explicatif ; 2) une altération du tonus vasculaire et des voies aériennes dans le poumon pouvant affecter la distribution de la ventilation et surtout celle de la perfusion; 3) un œdème interstitiel modéré qui affecterait la distribution de la ventilation et de la perfusion par une compression des petites voies aériennes et des vaisseaux sanguins. Bien qu'il y ait maintenant un nombre important d'observations dans la littérature en faveur d'un œdème interstitiel pulmonaire transitoire, son rôle dans l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} à l'exercice n'est pas encore bien connu.

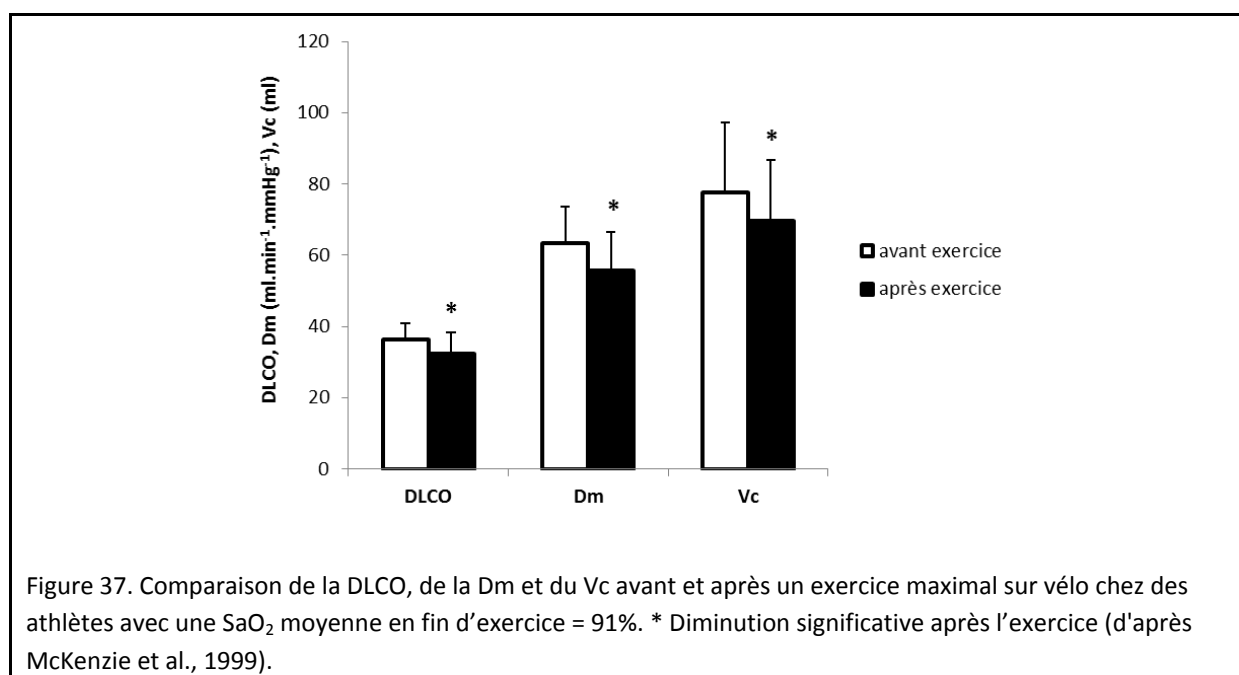
Pour des exercices sous-maximaux ($\dot{V}O_{2\max} < 3 \text{ l.min}^{-1}$, intensité d'exercice < 65% de la $\dot{V}O_{2\max}$), la $D(A-a)O_2$ est entièrement expliquée par l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} . Pour des exercices à plus de 75-80% de la $\dot{V}O_{2\max}$, la $D(A-a)O_2$ est accrue chez les athlètes HIE et l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} n'explique plus que 30 à 50% du trouble des échanges gazeux. Ces résultats démontrent donc l'existence d'un autre mécanisme expliquant le trouble des échanges gazeux pour des intensités d'exercice élevées.

4.2.3 Limitation de la diffusion alvéolo-capillaire

A l'exercice, la capacité de diffusion pulmonaire augmente linéairement jusqu'à des valeurs de $\dot{V}O_{2\max}$ d'environ 2 l.min^{-1} (Turino et al., 1963). Au-delà, la capacité de diffusion se stabilise et un plateau est observé pour des intensités supérieures à 50-60% de la $\dot{V}O_{2\max}$ (Warren et al., 1991). Cette augmentation de la capacité de diffusion pulmonaire à l'exercice est possible grâce à l'augmentation de la surface de diffusion. L'augmentation de la P_{ap} consécutive à celle du \dot{Q}_c à l'exercice permet le recrutement de plus en plus de capillaires pulmonaires qui sont ensuite distendus. Le volume sanguin capillaire (V_c) est donc augmenté au cours de l'exercice (Stokes et al., 1981). La \dot{V}_A est également accrue à l'exercice (Kutchai, 1975) expliquant l'augmentation de la surface de diffusion favorisant ainsi la diffusion pulmonaire. La capacité de diffusion pour l'ensemble du poumon est appréhendée par la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Grâce à la mesure de la DLCO, il est possible de différencier deux composantes : la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire (D_m) et le V_c .

Plusieurs études ont mis en évidence une limitation de la diffusion chez des athlètes entraînés en endurance après de longs exercices comme après un marathon (Manier et al., 1991; Zavorsky et al., 2014a) ou un triathlon (Caillaud et al., 1995). Une diminution de 12% de la DLCO a été observée après un exercice de 45 minutes à ~76% de la $\dot{V}O_{2\max}$ à vélo (McKenzie et al., 2005). Parallèlement, il y avait une diminution de 21% du V_c mais sans changement de la D_m . A l'exercice maximal, McKenzie et al. (1999) ont observé une réduction de 11% de la DLCO associée à une diminution de 10% du V_c et de 11% de la D_m . Lors d'un exercice court et intense (test d'épuisement à la P_{\max}), une diminution de la diffusion avec une diminution de la D_m a également été mesurée (Sheel et al., 1998). Une limitation de la diffusion peut également survenir après un exercice maximal sur un ergomètre à bras (Rasmussen et al., 1986, 1992). Ces résultats suggèrent donc qu'indépendamment des modalités d'exercice, la limitation de la diffusion est plus sensible à l'intensité de l'exercice qu'à sa durée. Les capacités de diffusion sont rétablies 24h après un triathlon (Boussana et al., 2000) ou un exercice maximal (McKenzie et al., 1999; Sheel et al., 1998).

Peu d'études ont mesuré le niveau de PaO_2 ou SaO_2 et la diffusion à l'exercice chez les athlètes entraînés en endurance. Turcotte et al. (1997) n'ont pas noté de différence de diffusion pendant un exercice de vélo pour des intensités sous-maximale ou maximale entre des athlètes HIE et des athlètes non-HIE. Cependant une diminution de la DLCO a été observée après un exercice maximal de rameur (Hanel et al., 1994). Elle était associée à une diminution du V_c , de la D_m ainsi que de la PaO_2 (105 vs 91 mmHg). McKenzie et al. (1999) ont confirmé ces résultats chez des athlètes avec une SaO_2 moyenne en fin d'exercice égale à 91% lors d'un exercice maximal de vélo (figure 37). De plus, Rice et al. (1999) ont montré que chez des athlètes HIE ($\text{PaO}_2 \approx 87$ mmHg) la limitation de la diffusion comptait pour 23 des 33 mmHg de la $D(A-a)\text{O}_2$ mesurée. Par des régressions linéaires, ces auteurs ont estimé que la limitation de la diffusion pouvait expliquer un tiers de la variation de la PaO_2 . Le groupe de Wagner a indiqué que la limitation de la diffusion expliquait 30 à 60% de l'augmentation de la $D(A-a)\text{O}_2$ à l'exercice (Hammond et al., 1986; Hopkins et al., 1994; Wagner et al., 1986).



Une limitation de la diffusion alvéolo-capillaire peut être due à un temps de transit des globules rouges dans les capillaires pulmonaires trop court pour permettre l'équilibre entre l' O_2 alvéolaire et le sang capillaire. Warren et al. (1991) ont étudié le rôle du temps de transit pulmonaire dans la HIE. Ils ont montré que le temps de transit passait de 1,1 s au repos à

0,46 s à partir de 55% de la $\dot{V}O_{2\max}$ et se maintenait pour des intensités allant jusqu'à 95% de la $\dot{V}O_{2\max}$. Chez les athlètes HIE très entraînés en endurance ($PaO_2 \approx 85$ mmHg, $\dot{V}O_{2\max} \approx 4,9$ l.min⁻¹), la diminution du temps de transit pulmonaire ne pouvait expliquer, tout au plus, seulement 9% de l'augmentation de la $D(A-a)O_2$. Plus récemment, Zavorsky et al. (2002) n'ont pas trouvé d'amélioration de la PaO_2 (≈ 90 mmHg) ou de la $D(A-a)O_2$ (≈ 22 mmHg) lorsque le temps de transit était augmenté d'environ 11%. De plus chez les athlètes présentant un trouble des échanges gazeux, l'amélioration du temps de transit n'était pas corrélée à un changement de $D(A-a)O_2$. Ces auteurs ont donc conclu qu'un temps de transit pulmonaire insuffisant ne permettait pas d'expliquer la HIE. Cette conclusion est renforcée par le fait que la diminution de la diffusion pulmonaire peut persister jusqu'à plusieurs heures après l'exercice (Rasmussen et al., 1992; Sheel et al., 1998), lorsque le \dot{Q}_c a retrouvé sa valeur de repos. La diminution du temps de transit pulmonaire ne permet donc pas d'expliquer la persistance de la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire après l'arrêt de l'exercice.

L'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire est un deuxième facteur pouvant influencer la diffusion alvéolo-capillaire. De nombreuses études rapportent des observations en faveur d'une accumulation d'eau extravasculaire dans l'interstitium, caractéristique d'un œdème pulmonaire interstitiel. Celui-ci augmenterait la distance de diffusion entre la membrane alvéolaire et le globule rouge et altérerait ainsi la diffusion pulmonaire. Il a été montré que l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire passe de 1 micron dans des conditions normales à 3 microns lors d'un œdème (Conhaim et al., 1986). Comme pour l'inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} , la formation d'un œdème pulmonaire interstitiel pourrait être un mécanisme explicatif important dans la limitation de la diffusion alvéolo-capillaire à l'exercice.

L'intensité de l'exercice, plus que la durée, est importante dans l'apparition d'une limitation de la diffusion alvéolo-capillaire. Elle survient pour des intensités d'exercice supérieures à 80% de la $\dot{V}O_{2\max}$. La HIE est associée à une limitation de la diffusion dont la contribution relative se situerait entre 30 à 70%. Le temps de transit pulmonaire n'est pas le principal facteur explicatif de la limitation de la diffusion. La formation d'un œdème interstitiel pulmonaire semble être une hypothèse plus probable.

4.3 La théorie de l'œdème pulmonaire interstitiel

4.3.1 Généralités

Un œdème pulmonaire interstitiel se caractérise par une accumulation inappropriée de fluides et de solutés dans les cellules et les espaces extravasculaires du poumon. Il est la conséquence d'un dysfonctionnement des mécanismes impliqués dans le maintien de l'homéostasie des fluides dans les tissus. Deux grands mécanismes peuvent être impliqués dans la formation d'un OPI donnant lieu à deux types d'œdèmes différents.

- ✖ L'œdème pulmonaire hémodynamique ou œdème à haute pression

La filtration des fluides à travers l'endothélium microvasculaire est régulée par l'opposition du gradient de pression osmotique avec celui des pressions hydrostatiques. Lors d'une augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire, le déséquilibre des forces qui en découle favorise la fuite de fluides vers les tissus périmicrovasculaires. La barrière endothéliale étant préservée, ce type d'œdème se caractérise par un fluide faiblement concentré en protéines par rapport au plasma (Staub, 1978).

- ✖ L'œdème pulmonaire lésionnel ou œdème de perméabilité

Comme son nom l'indique, ce type d'œdème est consécutif à une modification des propriétés de perméabilité de la membrane endothéliale. Indépendamment du régime des pressions, l'augmentation du nombre et de la taille des pores endothéliaux facilite le passage des protéines vers les tissus périmicrovasculaires (Staub, 1978). La modification de la perméabilité de l'endothélium est secondaire à une réaction inflammatoire. Cette réaction est le résultat d'interactions cellulaires complexes entre les macrophages, les plaquettes, les fibroblastes, certaines cellules endothéliales, les cytokines ainsi que des médiateurs cellulaires et humoraux (Zelter and Douguet, 1986). Les mécanismes de l'inflammation vont induire, entre autre, la libération d'un médiateur de l'inflammation, l'histamine. Or l'histamine augmente la perméabilité vasculaire (White, 1990). L'œdème est donc auto-entretenu par la libération d'histamine qui aggrave le processus inflammatoire.

L'équipe de West a proposé l'existence d'un nouveau type d'œdème avec une origine mixte : c'est la théorie du « stress failure » (West, 2000). Lors d'une augmentation modérée des pressions hydrostatiques capillaires, un œdème hémodynamique se forme avec une fuite de fluide peu riche en protéines. Quand les pressions hydrostatiques deviennent trop élevées, elles entraînent un étirement voire même des ruptures de la membrane des capillaires alvéolaires. L'œdème se transforme en œdème de perméabilité associé à une réaction inflammatoire et à un fluide riche en protéines (West et al., 1991). L'origine de cette théorie provient essentiellement d'observations sur le cheval de course (West and Mathieu-Costello, 1994). Les études ont permis d'identifier des lésions franches de l'endothélium vasculaire avec une concentration élevée de protéines et une réaction inflammatoire, dans un œdème à l'origine hémodynamique.

Une augmentation de la pression transmurale dans les capillaires conduit à une augmentation du stress hémodynamique sur la paroi des capillaires (Birks et al., 1994; Tsukimoto et al., 1991; West et al., 1991). Or la paroi capillaire est très fine afin de permettre la diffusion (0,3 μm chez l'Homme). Le maintien de l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire est donc un vrai challenge quand le stress hémodynamique augmente. Chez le lapin, des étirements de l'endothélium capillaire et de l'épithélium alvéolaire ont été mis en évidence pour des pressions capillaires transmuraux de 24 mmHg. Des ruptures apparaissent lorsque les pressions sont proches de 40 mmHg (Tsukimoto et al., 1991; West et al., 1991). Pour des pressions de 55 mmHg, une rupture totale de la barrière avec un passage de globules rouges dans l'épithélium alvéolaire a lieu (Tsukimoto et al., 1991). Ces lésions étaient associées à une réaction inflammatoire et de fortes concentrations interstitielles de protéines. Des résultats similaires ont été observés chez des chevaux présentant une hémorragie après une course (West et Mathieu-Costello, 1994). Chez ces chevaux, l'exercice provoquait de fortes PAP capables d'induire des pressions capillaires extrêmement élevées suffisantes pour déclencher le mécanisme du « stress failure ». D'autre part, Elliott et al. (1992) ont mis en évidence la rapide réversibilité de ces ruptures alvéolo-capillaires. En effet, une partie importante des ruptures observées chez le lapin disparaissaient en 3 à 6 minutes (le nombre de ruptures passaient de 7,1 à 2,4 ruptures/mm pour l'endothélium capillaire et de 11,4 à 3,4 ruptures/mm pour l'épithélium alvéolaire). Ces résultats montrent donc le caractère

transitoire de l'œdème pulmonaire interstitiel qui pourrait expliquer le rapide retour à la normale des valeurs de PaO_2 ou SaO_2 après l'arrêt de l'exercice chez des athlètes HIE.

4.3.2 Œdème pulmonaire à l'exercice

Plusieurs études chez l'animal sont en faveur de la survenue d'un œdème pulmonaire à l'exercice intense. Coates et al. (1984) ont montré une augmentation de 140% du flux lymphatique pulmonaire lorsque le \dot{Q}_c augmente de 100% chez le mouton ou la chèvre. Chez le porc, animal avec le système pulmonaire le plus proche de l'Homme, Schaffartzik et al. (1993) ont révélé l'existence d'un œdème périvasculaire et ont suggéré celle d'un œdème interstitiel parenchymateux après un exercice maximal.

Chez l'Homme, les premières observations d'un œdème pulmonaire consécutif à un exercice se sont faites dans les années 70. McKechnie et al. (1979) ont observé la présence d'un œdème pulmonaire après 90 km de course chez deux sujets. Depuis plusieurs études ont aussi montré des cas d'œdème pulmonaire après des exercices intenses comme un marathon (Ghio et al., 2006; Zavorsky et al., 2014a, 2014b) ou un triathlon (Caillaud et al., 1995; Ma et Dutch, 2013; Yamanashi et al., 2015) ou encore un ironman (Ma et Dutch, 2013; Pingitore et al., 2011). Il est intéressant de souligner le nombre important de publications récentes ayant observés un œdème pulmonaire après un exercice. Cela est certainement à mettre en parallèle avec l'engouement croissant pour les sports d'ultra endurance. Après un marathon, Zavorsky et al. (2014a) ont montré une prévalence de 17% chez 36 athlètes. Avec une compilation de 11 études comprenant 137 sujets, Zavorsky (2007) a évalué une prévalence de l'œdème pulmonaire interstitiel de 16% après un exercice prolongé (exercices de 15 minutes à 2 heures à 50-70% de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$) tandis qu'elle était de 65% lors d'un exercice maximal, pour des valeurs de $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ comprises entre 3 et 4,8 $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Ces résultats montrent donc que, comme pour la limitation de la diffusion, l'intensité plus que la durée de l'exercice est importante dans la survenue de l'œdème pulmonaire. Après un ironman, 74% des athlètes testés (23 sur 31) présentaient des signes d'un œdème pulmonaire (augmentation du contenu en eau pulmonaire). Cette prévalence n'était plus que de 42% après 12h indiquant que l'œdème pulmonaire induit par l'exercice est un phénomène transitoire.

Le lien entre l'œdème pulmonaire et son effet sur l'efficacité des échanges gazeux pulmonaires n'est pas encore clairement établi. Une étude récente n'a pas montré de limitation de la diffusion quand un œdème pulmonaire interstitiel était créé par injection de solution saline (Prisk et al., 2010). Cependant, cette étude ne s'est déroulée qu'à l'état de repos. Zavorsky et al. (2014a, 2014b) n'ont pas trouvé de lien entre la diminution de la diffusion post exercice et les scores d'œdème. Les auteurs suggèrent que 1) la sévérité de l'œdème ne peut pas être prédite à partir de l'analyse de la fonction pulmonaire et que 2) l'analyse radiographique permet de détecter de petites quantités d'eau extravasculaire qui sont trop minimes pour causer des manifestations cliniques. D'un autre côté, Caillaud et al. (1995) ont observé une diminution de la diffusion en parallèle de l'augmentation de la densité pulmonaire après un triathlon. La discordance de ces résultats pourrait s'expliquer par la différence de niveau d'entraînement des athlètes entre ces deux études. En effet, dans l'étude de Caillaud et al. (1995), les athlètes étaient des élites alors que dans les études de Zavorsky et al. (2014a, 2014b), les athlètes pouvaient mettre jusqu'à 5h pour terminer le marathon. Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de pouvoir statuer sur l'exacte contribution de l'œdème pulmonaire dans la limitation de la diffusion à l'exercice.

De la même manière, peu d'études ont mis en lien l'œdème pulmonaire avec la HIE. Cependant, dans les études qui ont mis en évidence un œdème pulmonaire post-exercice, les sujets étaient tous des athlètes entraînés en endurance donc susceptibles de développer une HIE. Très récemment, lors d'une étude de cas (6 sujets) après un triathlon, les athlètes présentant des signes d'œdème pulmonaire interstitiel avaient des valeurs de SaO_2 post-exercice allant de 54 à 87% (Yamanashi et al., 2015) mais aucune mesure de la HIE n'a été réalisé chez ces athlètes pendant l'effort. Chez des athlètes HIE, McKenzie et al. (2005) ont montré la survenue d'un œdème pulmonaire interstitiel après un exercice de 45 minutes à ~76% de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ à vélo. Chez ces athlètes, il y avait une augmentation de 9,4% de l'eau extra vasculaire pulmonaire. Pris dans leur ensemble, ces résultats plaident donc en la faveur de la survenue d'un œdème pulmonaire interstitiel limitant la diffusion pulmonaire à l'exercice maximal dans la physiopathologie de la HIE. Toutefois, peu d'études ont associé des mesures de l'œdème pulmonaire et des mesures de la HIE.

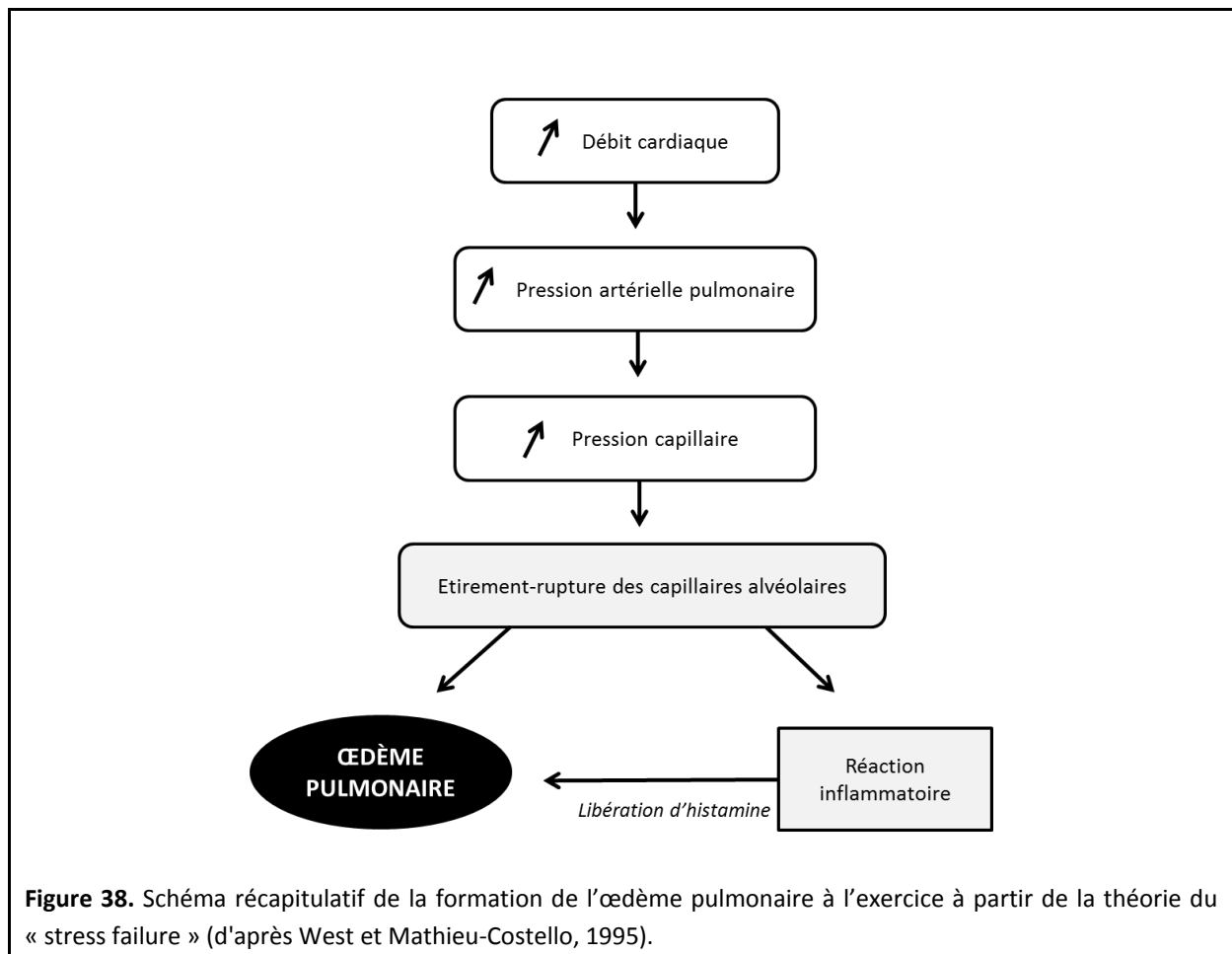
4.3.3 Hypothèse explicative : le mécanisme du « stress failure »

West et Mathieu-Costello (1995) ont suggéré que le mécanisme de « stress failure » pourrait être à l'origine de l'œdème pulmonaire interstitiel à l'exercice. Cette théorie se base sur plusieurs constatations. Lors de l'exercice, le \dot{Q}_c augmente entraînant l'augmentation de la Pap (Reeves et al., 1988). Il s'ensuit une élévation importante des pressions hydrostatiques dans l'artère pulmonaire induisant une augmentation du flux transcapillaire de fluide dans le poumon (Wagner et al., 1986). Chez les athlètes extrêmes, le \dot{Q}_c peut-être multiplié par plus de 7 à l'exercice pour atteindre des valeurs de l'ordre de 30-35 l.min⁻¹ (Hopkins et al., 1996). Wagner et al. (1986) ont estimé des valeurs de Pap proches de 40 mmHg soit des valeurs de pression capillaire bloquée d'environ 36 mmHg à l'exercice chez des athlètes avec des $\dot{V}O_{2max}$ de l'ordre de 3,7 l.min⁻¹. Bien qu'il soit délicat d'extrapoler l'hémodynamique expérimentale du poumon de lapin à celle de l'Homme, les niveaux de pressions atteintes chez l'Homme à l'exercice sont largement supérieures à celles permettant d'induire des microlésions de la barrière alvéolo-capillaire chez le lapin.

Plusieurs études ont montré par des preuves indirectes, une altération de la barrière alvéolo-capillaire lors d'un exercice maximal chez les athlètes. La littérature rapporte des cas d'hémoptyxies après des exercices très intenses (Ma et Dutch, 2013; McKechnie et al., 1979). Par le biais de lavages broncho-alvéolaire après 7 minutes de course maximale, Hopkins et al. (1997) ont mis en évidence une concentration plus élevée en protéines et en globules rouges dans le fluide pulmonaire des athlètes par rapport à un groupe contrôle. Il est intéressant de souligner que ces résultats n'ont pas été retrouvés lors d'un exercice d'1h à 77% de la $\dot{V}O_{2max}$ (Hopkins et al., 1998b). La barrière alvéolo-capillaire ne serait donc pas altérée à l'exercice sous-maximal. L'augmentation de la Pap via l'augmentation du \dot{Q}_c à l'exercice maximal peut donc provoquer des contraintes périphériques très élevées dans les capillaires pulmonaires à paroi mince aboutissant à une altération de la barrière alvéolo-capillaire (figure 38). Chez les athlètes HIE, Durand et al. (2004b) ont mesuré une moindre libération du facteur atrial natriurétique, un vasodilatateur pulmonaire, par rapport à des athlètes non-HIE ou des sédentaires à l'exercice maximal. De plus, Verges et al. (2005) ont mesuré une diminution plus importante du NO, un puissant vasodilatateur pulmonaire, exhalé à l'exercice maximal chez les athlètes HIE comparés à des athlètes non-HIE. Ces

résultats suggèrent donc que les Pap des athlètes HIE pourraient être potentialisées à l'exercice maximal à cause d'une moindre vasodilatation des capillaires pulmonaires. Ceci expliquerait que les athlètes HIE soient plus vulnérables au « stress failure » que les athlètes non-HIE tout en développant les mêmes niveaux de $\dot{Q}_{c_{max}}$.

Parallèlement, plusieurs études ont constaté la présence d'une réaction inflammatoire suite à un exercice maximal et ce, plus particulièrement chez les athlètes HIE. En effet la libération d'histamine, médiateur de l'inflammation, augmente à l'exercice chez les athlètes HIE alors qu'elle demeure constante chez les sujets contrôles (Anselme et al., 1994). Ces auteurs ont également remarqué une forte corrélation positive entre l'augmentation de la libération d'histamine et l'amplitude de la HIE. Ces résultats ont été confirmés par Préfaut et al. (1997) qui ont montré une diminution de l'amplitude de la HIE avec l'inhalation d'un inhibiteur de la libération de médiateurs comme l'histamine. Dans cette étude, il y avait aussi une forte corrélation entre la PaO_2 et la libération d'histamine. Par la suite, plusieurs autres études ont également montré le lien étroit entre l'amplitude de la HIE et la libération d'histamine (Durand et al., 1999; Mucci et al., 2001, 2000, 1999). Toutefois, Rivier et al. (1994) ont décrit une augmentation de la libération d'interleukines 6 et de $TNF\ \alpha$ au cours de l'exercice chez des athlètes HIE tout en soulignant que ces élévations de médiateurs n'étaient pas corrélées avec la chute de PaO_2 . De même, Hopkins et al. (1997) n'ont pas trouvé de différences de concentration d'interleukines 6 et de $TNF\ \alpha$ entre des athlètes (HIE non mesurée) après un exercice maximal et un groupe contrôle. Ainsi, il semblerait que l'altération de la barrière alvéolo-capillaire provienne en premier lieu d'un stress mécanique plutôt que d'une réaction inflammatoire. Les résultats de l'étude de Durand et al. (1999) vont également dans ce sens. En effet, il a été montré que l'inhalation de NO permettait de supprimer la libération d'histamine et de modérer la HIE à l'exercice maximal. La libération d'histamine serait alors plutôt une conséquence des microlésions provoquées par de hautes Pap induites par l'exercice maximal qui entretiendrait l'œdème pulmonaire interstitiel par ces propriétés perméabilisantes sur la paroi vasculaire (figure 38).



La mise en évidence du mécanisme de « stress failure » chez l'Homme est compliquée car il est impossible d'obtenir des preuves directes de l'altération de la barrière alvéolo-capillaire. Cependant la littérature rapporte maintenant un nombre important d'évidences indirectes (hautes Pap, saignement dans l'espace alvéolaire, libération d'histamine) en faveur d'un mécanisme de « stress failure » lors de l'exercice maximal chez des athlètes entraînés en endurance et plus particulièrement avec une HIE.

SYNTHESE

La HIE est un phénomène multifactoriel qui se décompose en deux phases probablement variables selon l'âge, le sexe et les modalités de pratique.

Phase précoce, jusqu'à 75% de la $\dot{V}O_{2\max}$ ($\dot{V}O_2 < 3 \text{ l.min}^{-1}$)

Elle se caractérise par :

- ✗ une hypoxémie (diminution de la PaO_2 et SaO_2) due à une hypoventilation alvéolaire relative,
- ✗ une légère augmentation de la $D(A-a)\text{O}_2$ expliquée par l'inégalité de distribution du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} .

L'hypoxémie mesurée dans cette première phase s'explique par les effets physiologiques et métaboliques de l'entraînement en endurance, elle est donc commune à tous les athlètes entraînés en endurance.

Phase tardive, à partir de 75% de la $\dot{V}O_{2\max}$ ($\dot{V}O_2 > 3 \text{ l.min}^{-1}$)

Cette phase est spécifique aux athlètes HIE. Elle se caractérise par une hypoxémie accrue et une augmentation de la $D(A-a)\text{O}_2$ traduisant un véritable trouble des échanges gazeux.

Elle est expliquée pour :

- ✗ 30-50% par l'inégalité de distribution du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} ,
- ✗ 50-70% par la limitation de la diffusion pulmonaire.

L'hypothèse physiopathologique préférentielle est la formation d'un œdème pulmonaire interstitiel transitoire par le mécanisme de « stress failure ».

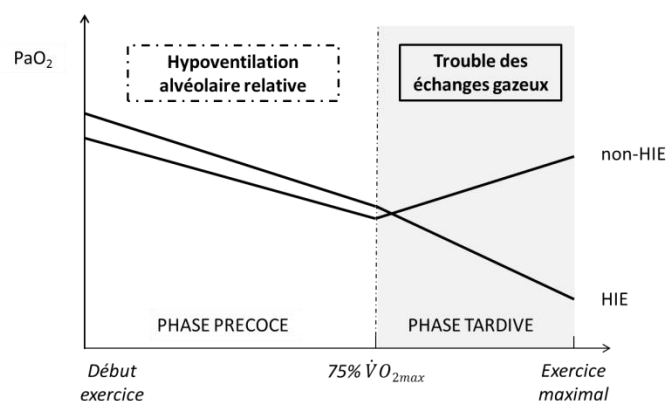


Figure 39. Schéma récapitulatif des hypothèses explicatives de la HIE.

5 HIE et altitude

Nous avons vu précédemment que les performances étaient diminuées en altitude via une baisse de la $\dot{V}O_{2\max}$. Chez les athlètes, cette baisse de la $\dot{V}O_{2\max}$ lors d'une exposition aiguë à l'altitude peut être principalement expliquée par 1) une limitation de l'hyperventilation et de la diffusion pulmonaire entraînant une chute de la saturation artérielle ; 2) une diminution du $\dot{Q}c_{\max}$ consécutive à une augmentation des Pap augmentant la post-charge. Il y a donc de fortes ressemblances entre les effets du stress hypoxique à l'exercice et la physiopathologie de la HIE. De plus, Durand et Préfaut (2000) ont mis en parallèle des similitudes physiopathologiques entre l'œdème que pourrait développer les athlètes HIE et l'OPHA rencontré lors de pathologie d'altitude. Dans les deux cas, le mécanisme explicatif proposé est celui du « stress failure » décrit par West (2000). Cette équipe a montré que les dommages causés par l'hypoxie ou l'exercice maximal sur la membrane alvéolo-capillaire d'animaux étaient comparables (West et al., 1995; West et Mathieu-Costello, 1995). L'œdème pulmonaire interstitiel induit par le « stress failure » se caractérise par un engorgement du tissu interstitiel périvasculaire et péribronchique. Il est le premier stade de l'œdème et pourrait initier l'apparition d'un œdème alvéolaire avec la présence de globules rouges dans le liquide bronchique qui est caractéristique de l'OPHA. En raison des similitudes physiopathologiques, les athlètes développant une HIE pourraient donc être plus susceptibles à l'OPHA que les autres athlètes.

Seulement trois études ont mesuré l'évolution de la $\dot{V}O_{2\max}$ des athlètes HIE en altitude. Ces études, à des altitudes de 1000 m (Chapman et al., 1999) ou 3000 m (Gavin et al., 1998; Grataloup et al., 2007), ont montré une diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ plus importante chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE. Concernant la P_{\max} , les résultats sont plus discordants puisque l'étude de Grataloup et al. (2007) indique une diminution plus importante alors que Gavin et al. (1998) ne trouvent pas de différence entre des athlètes HIE et des non-HIE. Récemment, Chapman et al. (2011) ont mesuré une augmentation plus importante du temps de course pour un 3000 m chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE (+ 54 vs +39 s) à une altitude de 2100 m. (figure 40). A l'exercice sous-maximal, Chapman et al. (2011) ont montré une baisse de la $\dot{V}O_2$ plus importante chez les athlètes HIE à 2100 m. En revanche, Verges et al. (2005) n'ont pas noté de différence de $\dot{V}O_2$

entre des athlètes HIE ou non-HIE lors d'un exercice sous-maximal à 2700 m. Certaines de ces études suggèrent que la baisse de la $\dot{V}O_{2\max}$ ou de la performance en altitude serait fonction du degré de désaturation artérielle développé en plaine (Chapman et al., 2011, 1999; Gavin et al., 1998).

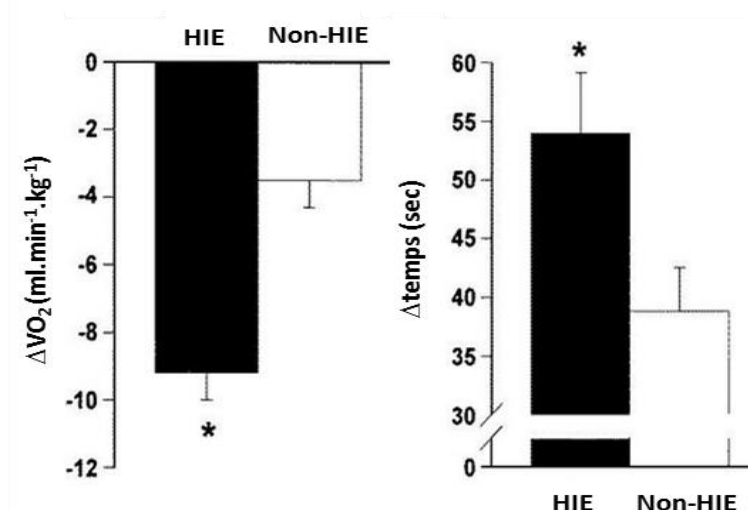


Figure 40. Différences de $\dot{V}O_2$ et de performance entre la plaine et l'altitude (2100 m) chez des athlètes HIE et des athlètes non-HIE. * Différence significative avec les athlètes non-HIE (Chapman et al., 2011).

Les mécanismes responsables de la baisse accrue de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude chez les athlètes HIE en altitude ont été très peu étudiés. La littérature rapporte des résultats contradictoires sur la désaturation artérielle. En effet, certaines études indiquent des valeurs de PaO_2 ou SaO_2 de fin d'exercice en altitude inférieures chez les athlètes HIE comparées à celles des athlètes non-HIE (Chapman et al., 1999; Gavin et al., 1998; Grataloup et al., 2007) tandis que d'autres n'observent pas de différence (Benoit et al., 2003; Verges et al., 2005).

D'autre part, plusieurs études ont mesuré une plus faible RVH chez les athlètes HIE ce qui pourrait induire une moindre hyperventilation à l'effort en altitude et ainsi, contribuer à l'hypoxémie (Derchak et al., 2000; Harms et Stager, 1995). Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de lien entre la RVH et la SaO_2 (Guenette et al., 2004; Hopkins et McKenzie, 1989). L'hypothèse d'une réponse ventilatoire émoussée chez les athlètes HIE en altitude doit donc encore être confirmée.

En plus d'une hypoxémie potentiellement accrue, les athlètes HIE pourraient également développer de plus faibles FC_{\max} en altitude. Ces résultats ont été montrés pour des altitudes de 3000 m (Benoit et al., 2003; Grataloup et al., 2007). A 1000 m, il ne semble pas y avoir de différence de FC_{\max} entre des athlètes HIE et non-HIE (Chapman et al., 1999).

SYNTHESE

Les quelques études ayant étudiées les athlètes HIE en altitude, indiquent une baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ et peut-être aussi de P_{\max} plus importante chez les athlètes HIE comparés à des athlètes non-HIE. Quelques mécanismes physiologiques explicatifs ont été proposés: une désaturation artérielle accrue, une réponse ventilatoire et/ou cardiaque atténuée. Cependant, ces résultats restent à confirmer au regard du faible nombre d'étude. De plus, aucune de ces études ne s'est intéressée aux effets d'une altitude modérée non simulée, qui est pourtant la condition la plus proche de celle rencontrée par les pratiquants de sports de montagne.



2^{EME} PARTIE : CONTRIBUTION PERSONNELLE

I. But et orientation du travail

Avec l'essor des sports de montagne et plus particulièrement des spécialités d'endurance, de plus en plus d'athlètes entraînés en endurance, donc susceptibles de développer une HIE, viennent pratiquer en altitude. Cependant peu d'études se sont intéressées au devenir de ces athlètes performant en altitude réelle. Or, au regard de la physiopathologie de la HIE, les athlètes HIE pourraient démontrer une certaine sensibilité à l'altitude. En effet, lors d'un exercice en altitude, si les effets du stress hypoxique et de la HIE s'additionnent, les athlètes HIE pourraient voir leurs performances diminuées davantage par rapport à des athlètes non-HIE. De plus, les adaptations engendrées par l'exposition répétée à la HIE pourraient être responsable de réponses physiologiques spécifiques chez ces athlètes lors d'un exercice en altitude. Comment évolue la HIE en altitude modérée ? Les performances des athlètes HIE sont-elles davantage diminuées en altitude modérée ? Si oui, par quels mécanismes ? C'est dans le but d'amener des éléments de réponses à ces questions que ce travail a été mené.

Notre **premier axe de recherche** a été réalisé dans le cadre du projet Summit 1 porté par Emma Roca, athlète de haut niveau et doctorante catalane. Il s'agit d'un projet de recherche d'envergure internationale impliquant des unités de recherche espagnole, belge et française. Ce projet avait pour objectif d'apporter des connaissances sur la santé et les limites des athlètes qui pratiquent des exercices de longue durée et de grande intensité. Le champ d'investigation était très large balayant l'ensemble des sciences du sport (physiologie, biomécanique, psychologie, génétique). Le LEPSA était le partenaire français du projet, décliné par la suite en Summit 2, 3, 4 ayant pour objet l'étude de la biologie du trail.

Dans la **première partie de notre travail**, nous avons étudié le devenir de la HIE et ses conséquences chez les athlètes non acclimatés exerçant en moyenne altitude aiguë. Ce travail nous a permis d'appréhender 1) l'amplitude mais aussi la cinétique d'apparition de la HIE entre le niveau de la mer et l'altitude ; 2) l'évolution des performances et des réponses

cardiorespiratoires des athlètes HIE en altitude. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une réduction plus importante de la $\dot{V}O_{2\max}$ chez les athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE ou des sédentaires. De plus, ces premiers résultats suggéraient qu'en plus d'une limitation du transport de l'O₂, une limitation cardiaque pouvait aussi intervenir dans la réduction de la $\dot{V}O_{2\max}$ en moyenne altitude chez les athlètes HIE.

Ainsi, dans la **deuxième partie de notre travail**, nous avons cherché à mettre en évidence les mécanismes responsables de la chute de la $\dot{V}O_{2\max}$ en moyenne altitude aiguë et plus particulièrement chez les athlètes HIE. Il s'agissait de vérifier si, comme en haute altitude, une limitation de la diffusion et /ou une surcharge ventriculaire droite sur hypertension pulmonaire hypoxique pouvaient être impliquées. L'impact de la HIE sur les phénomènes hémodynamiques et leurs conséquences sur la circulation pulmonaire ont été plus particulièrement étudiés.

Notre **deuxième axe de recherche** s'est inscrit dans le contexte géographique du LEPSA (implantation à proximité du centre national d'entraînement en altitude) et dans le cadre de collaborations avec différentes fédérations françaises et catalanes de sport de montagne. Les athlètes de ces fédérations vivent ou viennent régulièrement s'entraîner en altitude modérée. C'est pourquoi, dans les études suivantes, nous nous sommes intéressés à la phase d'hypoxie chronique. Le but était d'apporter des recommandations pratiques aux athlètes acclimatés désirant s'entraîner et/ou performer en moyenne altitude. Afin d'être le plus proche possible des conditions de pratique de ces athlètes, les tests se sont réalisés sur le terrain avec des modalités d'exercice identiques à celles de la pratique.

Lors de l'intersaison, la course à pied et le ski roues sont des modalités d'exercice souvent utilisées pour l'entraînement en biathlon et en ski alpinisme. Ainsi, dans la **troisième partie de notre travail**, nous avons comparé l'amplitude de la HIE et les réponses cardioventilatoires lors d'un exercice de course à pied et lors d'un exercice en ski roues.

D'autre part, dans la pratique du trail, deux mouvances s'affrontent les « sans bâtons » et les « pro-bâtons ». Actuellement, aucun argument scientifique n'existe sur l'intérêt de l'utilisation des bâtons en trail. Dans la **quatrième partie de notre travail**, il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'impact de l'utilisation des bâtons sur la performance et les adaptations cardio-ventilatoires lors d'une montée sèche chez des traileurs acclimatés.

II. Liste des publications et articles en préparation

Articles acceptés :

✎ Publication 1

Exercise induced hypoxemia at moderate altitude: comparison between running and roller skiing field test in young elite biathletes. A.F. Gaston, I. Hapkova, F. Durand. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 55 :1-2, 2015.

✎ Publication 2

Réponses physiologiques à l'exercice en altitude modérée: intérêt de la mesure de la SpO₂. A.F. Gaston, E. Roca, G. Doucende, I. Hapkova, E. Subirats, F. Durand. *Sciences & Sports* 31 :6-12, 2016.

Articles soumis :

✎ Publication 3

Exercise-induced hypoxemia developed at sea-level influences responses to exercise at acute moderate altitude. A.F. Gaston, F. Durand, E. Roca, G. Doucende, I. Hapkova, E. Subirats. *Plos One*, soumis PONE-D-15-51948.

✎ Publication 4

Poles use increases performance during an uphill in Trail Running. A.F. Gaston, F. Durand, F. Messier, G. Doucende. *International Journal of Sports Medicine*, soumis 10-2015-5259-tt.

Articles en cours d'écriture :

✎ Publication 5

Pulmonary circulation in endurance athletes with O₂ arterial desaturation during maximal exercise at sea level. F. Durand, A.F. Gaston, E. Roca, I. Hapkova, M. Vicenzi, G. DeBoeck, G. Doucende, E. Subirats, V. Faoro. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, à soumettre.

✎ Publication 6

Pulmonary vascular responses of EIH athletes during maximal exercise at moderate altitude. A.F. Gaston, G. Doucende, E. Roca, I. Hapkova, V. Faoro, M. Vicenzi, G. DeBoeck, E. Subirats, F. Durand. *En cours d'écriture*.

Liste de publications ne faisant pas l'objet de cette thèse :

Pulmonary vascular function and exercise at moderate altitude in healthy subjects. V. Faoro, G. Deboeck, M. Vicenzi, B. Simaga, G. Doucende, A.F. Gaston, I. Hapkova, J.J. Moraine, E. Roca, E. Subirats, F. Durand, R. Naeije. *En cours d'écriture*.

Hydric Status and Body Composition after 45 km Trail in Runners of different levels. I. Hapkova, G. Doucende, A.F. Gaston, F. Durand. *Journal of Human Kinetics*, soumis n°13539.

Respostes fisiològiques en una prova d'esquí de muntanya: vertical vs individual. A. Martí Peiro, A.F. Gaston, I. Hapkova, G. Doucende, F. Durand. *Apunts Medicina de l'Esport*, à soumettre.

Liste des communications :

O₂ desaturation at moderate altitude: comparaison between running and roller skiing field test. A.F. Gaston, I. Hapkova, F. Durand. 18^{ème} Congrès du collège européen en sciences du sport (ECSS), juin 2013, Barcelone.

Intérêt de l'utilisation des bâtons en trail. A.F. Gaston, F. Durand, F. Messier, G. Doucende. 1^{er} colloque de la science du trail, octobre 2014, Font-Romeu.

Réponses physiologiques à l'exercice en altitude: intérêt de la mesure de la SpO₂. A.F. Gaston, E. Roca, G. Doucende, I. Hapkova, E. Subirats, F. Durand. 16^{ème} congrès de l'association des chercheurs en activités physiques et sportives (ACAPS), octobre 2015, Nantes.

Kinetic study of exercise-induced hypoxemia at moderate altitude versus sea level in Triathletes. I. Hapkova, P. Estripeau, A.F. Gaston, F. Durand. 18^{ème} Congrès du collège européen en sciences du sport (ECSS), juin 2013, Barcelone.

Pulmonary vascular fonction during exercise at sea level and moderate altitude in normal subject. G. Deboeck, M. Vicenzi, B. Simaga, R. Naeije, A.F. Gaston, I. Hapkova, G. Doucende, E. Roca, E. Subirats, F. Durand, V. Faoro. Congrès de la société américaine thoracique (ATS), mai 2014, San Diego.

Fonction vasculaire pulmonaire à l'effort chez les sujets sains en moyenne altitude. V. Faoro, M. Vicenzi, B. Simaga, R. Naeije, A.F. Gaston, I. Hapkova, G. Doucende, E. Roca, E. Subirats, F. Durand, G. Deboeck. 7^{ème} forum européen cœur, exercice et prévention, mars 2014, Paris. (Prix du meilleur poster)

III. Matériels et méthodes

1 Les sujets

Tous les participants étaient des sujets sains, non-fumeurs et sans antécédent de pathologie pulmonaire, cardiaque ou allergique. Avant de commencer les études, les participants ont été informés du protocole de l'étude et des risques qu'ils pouvaient encourir. Ils ont tous signé un consentement éclairé écrit.

1.1 Etudes 1 & 2

Le groupe des entraînés était composé de quinze athlètes masculins résidant au niveau de la mer. Tous s'entraînaient en endurance au moins 8 heures par semaine ($12 \pm 1,4$ h/semaine) depuis plus de 15 ans ($22 \pm 1,5$ années). Les athlètes pratiquaient majoritairement le cyclisme et le trail. Ils étaient âgés de $40 \pm 1,0$ ans, mesuraient $176 \pm 1,5$ cm et pesaient $69 \pm 1,8$ kg.

Le groupe des non-entraînés était composé de huit sujets masculins sédentaires ou moyennement actifs dans des sports de loisir résidant au niveau de la mer. Ils pratiquaient $2 \pm 0,5$ h/semaine d'activités sportives diverses. Ils étaient âgés de $40 \pm 0,5$ ans, mesuraient $173 \pm 1,1$ cm et pesaient $77 \pm 2,1$ kg.

1.2 Etude 3

Dans cette étude, les sujets étaient dix jeunes biathlètes de haut niveau (pôle France, lycée de Font-Romeu) qui s'entraînaient et vivaient entre 1600 et 2000 m d'altitude. Ils s'entraînaient en moyenne 15 h/semaine depuis au moins 4 ans. Le groupe était composé de 7 garçons et 3 filles. Ils étaient âgés de $15 \pm 0,5$ ans, mesuraient $168 \pm 2,9$ cm et pesaient $54 \pm 3,1$ kg.

1.3 Etude 4

Dix-huit athlètes (15 hommes et 3 femmes), s'entraînant et vivant entre 1600 et 2000 m d'altitude, ont été recrutés pour cette étude. Tous étaient des athlètes de haut niveau dans des disciplines d'endurance de montagne (trail, ski alpinisme) et s'entraînaient au moins 10h/semaine depuis plus de 5 ans. Ils étaient âgés de $19 \pm 0,3$ ans, mesuraient $175 \pm 2,1$ cm et pesaient $61 \pm 2,1$ kg.

2 Les épreuves d'exercice musculaire

2.1 Les épreuves d'effort

Les tests étaient effectués sur un cyclo-ergomètre (Kettler®, Ense-Parsit, Germany). Le test commençait à 60 Watts (W) pour les athlètes et à 30 W pour les sédentaires. Puis, la puissance était augmentée de 30 W toutes les minutes jusqu'à épuisement. La cadence de pédalage devait être égale ou supérieure à 70 tours par minute. Les tests étaient considérés maximaux quand au moins 3 des 4 critères suivants étaient observés : 1) une augmentation de la $\dot{V}O_2$ inférieure à 100 ml entre deux paliers consécutifs ; 2) l'atteinte de la FC_{max} théorique $[210 - (0,65 \times \text{âge})]$; 3) un quotient respiratoire (QR) supérieur à 1,1; et 4) l'incapacité à maintenir une fréquence de pédalage d'au moins 70 tours par minute malgré les encouragements. Ce protocole avec des incréments de 30 W par minute, a été validé et permet d'obtenir des mesures de $\dot{V}O_{2max}$ précises et reproductibles (Buchfuhrer et al., 1983).

2.2 Les échocardiographies de stress

Les exercices se sont déroulés sur une table cyclo-ergométrique inclinée en position semi couchée latérale gauche (inclinaison de 20 – 30°) (figure 41). Le test consistait en un effort incrémental maximal. La charge de départ et l'incrément (toutes les 2 minutes)

variaient entre 30 et 50 W en fonction du volume d'entraînement des sujets. L'objectif étant 1) que chaque sujet réalise au moins 5 niveaux d'effort, et 2) que l'effort maximal soit atteint en 12 à 14 minutes. Lorsque le test était réalisé en altitude, l'incrémentation de la charge était légèrement adaptée en fonction du test réalisé au niveau de la mer, afin de respecter les objectifs cités ci-dessus.



Figure 41. Photo d'une échocardiographie de stress.

2.3 Les épreuves d'effort en course à pied et en ski roues

Le test en course à pied était le classique Léger Boucher c'est-à-dire un exercice incrémental maximal sur piste. Ce test a été validé et permet d'obtenir des valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ proches de celles atteintes lors d'un test de laboratoire incrémental maximal sur tapis ($r = 0,96$) (Léger et Boucher, 1980). Le test en ski roues était aussi un Léger Boucher mais dont les vitesses de départ étaient plus importantes afin d'être adaptées à la discipline sportive. Les épreuves d'effort se sont déroulées sur une piste d'athlétisme de 400 m balisée tous les 50 m. Les tests commençaient à une vitesse comprises entre 8 et 14 km/h en fonction du niveau des sujets. La vitesse augmentait après 2 minutes d'exercice de 1km/h puis toutes les minutes de 0,5 km/h jusqu'à épuisement du sujet. A chaque coup de sifflet, le sujet devait se trouver à proximité (± 3 m) d'une balise. Le test s'arrêtait quand le sujet était épuisé ou lorsqu'il ne pouvait plus arriver dans le temps imparti à la balise, et ce malgré les encouragements.

2.4 Les montées sèches en trail

Le test commençait par 10 minutes d'échauffement à allure constante sur un parcours balisé et identique pour tous les participants. Puis les athlètes devaient monter 250 m de dénivelé sur 680 m de distance, ce qui représente une pente moyenne de 39,5%. La montée était effectuée dans deux conditions différentes : une avec des bâtons (buste droit), une sans les bâtons (buste incliné) en adoptant la position classique lors de montée sèche en trail c'est-à-dire les mains sur les genoux (figure 42). Les participants avaient pour consigne d'arriver en haut en marchant le plus rapidement possible. Afin de s'assurer que l'exercice était maximal, un sprint final était réalisé sur les derniers mètres de l'ascension pour ceux qui le pouvaient.



Figure 42. Photos d'un participant lors des montées avec ou sans bâtons. Les lignes bleues permettent d'apprécier la différence d'inclinaison du buste dans les deux conditions.

3 Paramètres relevés et appareils de mesure

3.1 Mesure de la SpO₂ et détermination de la HIE

La SpO₂ était mesurée par un oxymètre (Nonin, Minnesota, USA) équipé d'un capteur au doigt lors des échocardiographies de stress et à l'oreille lors des autres tests. L'oxymétrie a l'avantage d'être une méthode non-invasive et facilement transportable. Plusieurs études ont montré sa fiabilité pour des valeurs de SpO₂ jusqu'à 75% (Martin et al., 1992; Mollard et

al., 2010; Trivedi et al., 1997). Dans nos études, les valeurs étaient toutes supérieures à 75%. Afin d'assurer une mesure fiable, le capteur et le câble étaient attachés et une crème vasodilatatrice (Finalgon, Fher, Espagne) était appliquée sur l'oreille avant le test.

La HIE a été définie par une chute de SpO_2 entre les valeurs de début de fin d'exercice d'au moins 4% initiée durant les 3 derniers paliers de l'exercice incrémental, conformément aux recommandations de Préfaut et al. (2000).

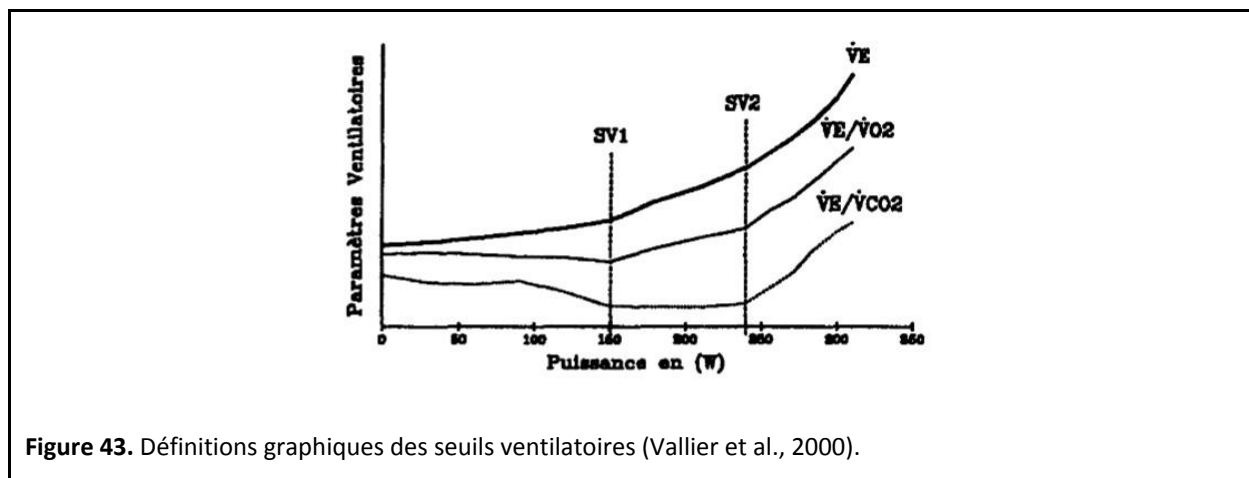
3.1 Spirométrie

Les mesures ont été effectuées par un spiromètre portable Pony FX (Cosmed, Rome, Italie). Avant chaque session d'expérimentation, la turbine était calibrée selon les recommandations du fabricant avec une seringue de 3 l. Le test consistait en une inspiration puis une expiration maximale par la bouche ; les sujets portant un pince-nez durant tout le test. Le test était d'abord montré aux sujets avant qu'ils essaient de le reproduire une première fois pour se familiariser avec les consignes et l'appareil. Le test était ensuite répété 3 fois avec un repos d'environ 3 minutes entre chaque essai. Les valeurs du meilleur des 3 essais étaient conservées. Pendant les tests, les sujets étaient encouragés à faire leur maximum.

3.2 Mesures des échanges gazeux et des paramètres cardio-ventilatoires

Un système en cycle à cycle portable, de type K4b2 (Cosmed, Rome, Italie) a été utilisé pour mesurer en continu: la $\dot{V}O_2$, les équivalents respiratoires en oxygène ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$) et en dioxyde de carbone ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), la \dot{V}_E , la FR, le VT et le QR ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). Le système était calibré en respectant les normes et la procédure du fabricant à savoir une seringue de 3 l pour les volumes et une bouteille avec des concentrations de gaz connues (16% en O_2 et 5% en CO_2) pour les analyseurs de gaz. Les athlètes portaient également une ceinture cardiofréquencemètre (Polar Electro, Kempele, Finlande) permettant d'enregistrer la FC en continue.

Les seuils ventilatoires ont été déterminés par la méthode de (Wasserman et al., 1973) selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Médecine du Sport (Vallier et al., 2000). La lecture des courbes de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ et de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a été réalisée par deux expérimentateurs différents. Le seuil ventilatoire 1 correspondait à l'élévation du rapport $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ sans augmentation concomitante du rapport $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ et le seuil ventilatoire 2 à l'élévation du rapport $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (figure 43). Dans les deux cas, la lecture de \dot{V}_E (représentée par une cassure nette) permettait d'affiner la détermination des seuils.



3.3 Mesure de l'hémodynamique pulmonaire et du Q_c

Des mesures d'échocardiographie Doppler ont été effectuées pendant l'exercice grâce à un système d'ultrasons portable CX50 (Philips, Amsterdam, Pays-Bas). Cette technique d'imagerie permet l'étude de paramètres hémodynamiques de manière non-invasive. Toutes les mesures ont été faites en triple exemplaire et les résultats présentés sont la moyenne. Les enregistrements ont été sauvegardés sur disques optiques et analysés par un cardiologue expérimenté en échocardiographie.

Le Q_c a été estimé à partir de la surface de section de la chambre de chasse ventriculaire gauche, de la FC et de l'intégrale des mesures vitesse/temps par Doppler pulsé.

La Pap systolique a été évaluée par l'intégration de la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide dans l'équation simplifiée de Bernoulli à laquelle il faut additionner la pression auriculaire droite (Yock et Popp, 1984).

La Pap moyenne a été calculée à partir de la formule suivante : $0,61 \times \text{Pap systolique} + 2$ (Chemla et al., 2004).

La pression capillaire pulmonaire (Pcap) a été calculée à partir de la formule suivante : $0,4 \times (\text{Pap moyenne} - \text{pression auriculaire gauche}) + \text{pression auriculaire gauche}$ (Cope et al., 1992).

La RVP a été calculée par la formule suivante : $(\text{Pap moyenne} - \text{pression auriculaire gauche}) / \dot{Q}_c$ (Naeije et al., 2013).

La distensibilité des capillaires pulmonaires (α , changement de diamètre pour chaque augmentation d'1 mmHg de la pression transmurale) a été estimée à partir de la relation $\text{Pap moyenne} / \dot{Q}_c$ (Linehan et al., 1992).

3.4 Mesures des capacités de diffusion pulmonaire

Des mesures de capacité de diffusion pulmonaire pour deux gaz distincts, CO et NO, ont été réalisées grâce à un dispositif automatisé (HypAir Compact, Médisoft, Dinant, Belgique). Un logiciel interne gère l'étalonnage, le mélange de gaz et les calculs des paramètres corrigés par le taux d'hémoglobine et la PIO_2 . Les mesures ont été effectuées en position semi couchée latérale gauche au repos et à chaque palier d'effort, soit environ toutes les 4 minutes, lors des échocardiographies de stress (figure 44). Cette double mesure a l'avantage de permettre d'estimer la D_m et le V_c (Roughton et Forster, 1957) et donc, ainsi, de distinguer la composante membranaire de la composante capillaire de la diffusion pulmonaire (Guenard et al., 1987). De plus, le calcul du rapport $\text{DLNO} / \text{DLCO}$ peut permettre d'identifier des changements relatifs à la barrière alvéolo-capillaire, de sorte qu'un amincissement de la paroi capillaire augmente le rapport tandis qu'un épaissement diminue le rapport (Glénet et al., 2007).

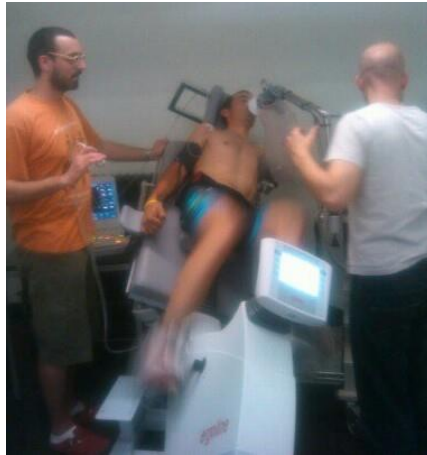


Figure 44. Photo d'une mesure de diffusion lors d'une échocardiographie de stress.

3.5 Dosages sanguins

La lactatémie, concentration de lactate dans le sang, a été mesurée par un analyseur portable (Lactate Scout, SensLab GmbH, Allemagne). La concentration de l'hémoglobine et le taux d'hématocrite ont été dosés grâce à un Hemo Control (EKF diagnostic, Penarth, Cardiff). Avant chaque journée d'expérimentation, les appareils étaient calibrés selon les recommandations du fabricant grâce à un protocole d'étalonnage interne. Les échantillons de sang capillaire étaient prélevés sur les doigts des participants au niveau d'un site standardisé. Avant chaque prélèvement, la zone de prélèvement était frottée avec un tampon d'alcool.

4 Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm l'écart type de la moyenne (SEM). L'analyse statistique a été réalisée à partir d'un logiciel spécifique (Sigma-Stat version 3.5). Suivant les études et les objectifs à atteindre, des tests t de Student appariés ou non ainsi que des analyses de variance (ANOVA) ont été utilisés. Quand cela été nécessaire, des tests post hoc (Student-Newman-Keuls) ont été effectués. L'étude des relations entre les variables a été effectuée grâce à la méthode des coefficients de corrélation de Pearson.

IV. Résultats & discussion

1 Evolution de la HIE en altitude et conséquences sur la performance

Cette étude fait l'objet de deux articles : publication 2 et publication 3.

1.1 Présentation de l'étude

L'origine de notre première étude se base sur 2 constats physiologiques :

- ✖ la moitié des athlètes entraînés en endurance présente une désaturation artérielle lors d'exercice en plaine (Dempsey et Wagner, 1999),
- ✖ lors d'un exercice en altitude modérée aiguë, la SaO_2 diminue et entraîne une chute de la $\dot{V}O_{2max}$ (Mollard et al., 2007a).

Lorsque les athlètes HIE vont performer en altitude, l'exposition au stress hypoxique pourrait potentialiser la désaturation artérielle déjà présente en plaine. Et, ainsi, induire une diminution accrue de la $\dot{V}O_{2max}$. C'est cette hypothèse que nous avons voulu tester dans cette étude.

Ainsi, le but de cette étude était 1) d'évaluer l'amplitude de la désaturation artérielle et 2) de décrire les réponses cardio-ventilatoires des athlètes HIE lors d'un exercice en altitude modérée aiguë. L'objectif final étant de pouvoir établir des recommandations pour l'optimisation de la performance en altitude modérée aiguë des athlètes entraînés en endurance présentant une HIE en plaine.

Vingt-trois sujets non acclimatés à l'altitude (15 athlètes et 8 sédentaires) ont participé à cette étude. Les sujets ont effectués deux tests d'effort sur cyclo-ergomètre à une semaine d'intervalle : un au niveau de la mer à Gérone (Espagne) et un dans un refuge (Masella, Espagne) à 2150 m d'altitude. La SpO_2 , les échanges gazeux, les paramètres respiratoires ainsi que la FC ont été mesurés en continu pendant les tests.

1.2 Présentation des résultats

En plaine, 50% des athlètes ont développé une HIE avec un ΔSpO_2 (différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice) = $8 \pm 1,2\%$. Les athlètes HIE et non-HIE avaient des valeurs similaires de $\dot{V}O_{2max}$ et de P_{max} ($60 \pm 0,8 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$; $402 \pm 13,7 \text{ W}$, respectivement). Ces valeurs étaient supérieures à celles des sédentaires ($41 \pm 1,7 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$; $315 \pm 13,9 \text{ W}$, respectivement) (figure 45).

En altitude, les athlètes présentaient une chute de $\dot{V}O_{2max}$ significativement plus importante que les sédentaires. Au sein du groupe des entraînés, les athlètes HIE avaient une réduction significativement plus importante de la $\dot{V}O_{2max}$ que les athlètes non-HIE (figure 45). La perte de P_{max} était d'environ 10% par rapport à la plaine dans les 3 groupes.

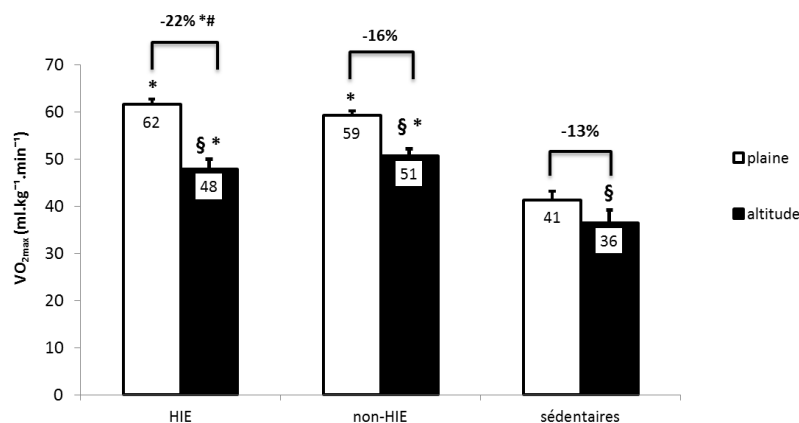


Figure 45. Evolution de la $\dot{V}O_{2max}$ en altitude pour les athlètes HIE ou non-HIE et les sujets sédentaires. § Significativement différent de la plaine. * Significativement différent des sédentaires. # Significativement différent des non-HIE.

Les valeurs de SpO_2 au repos de tous les sujets étaient significativement diminuées par rapport à la plaine ($99 \pm 0,3\%$ vs $95 \pm 0,4\%$). A l'exercice maximal, les valeurs de SpO_2 étaient significativement inférieures chez les athlètes par rapport aux sédentaires (figure 46). Aucune différence de valeurs de SpO_2 en fin d'exercice ($83 \pm 0,9\%$) ou de ΔSpO_2 ($13 \pm 0,8\%$) n'a été observée entre les athlètes HIE et les athlètes non-HIE. La majeure partie de la perte de SpO_2 s'effectue pour des intensités d'exercice inférieures à 80% chez les athlètes HIE. Chez les athlètes non-HIE, la chute de SpO_2 s'accélère pour des intensités d'exercice supérieures à 80%. La chute de la $\dot{V}O_{2max}$ était corrélée à la SpO_2 en fin d'exercice ($r = 0,53$; $p < 0,01$).

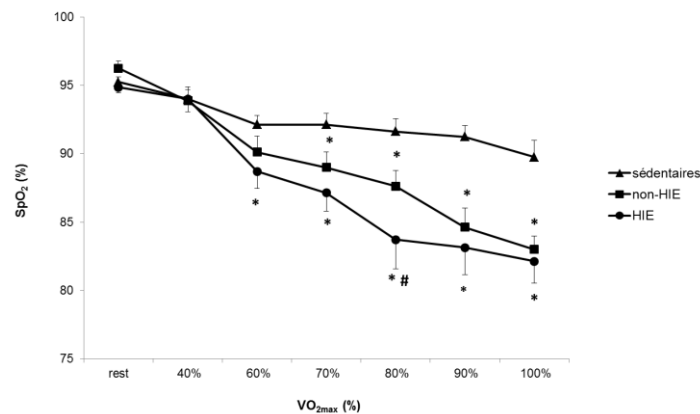


Figure 46. Cinétique de la SpO_2 au cours de l'exercice maximal en altitude. * Significativement différent des sédentaires. # Significativement différent des non-HIE. Dans les 3 groupes et pour toutes les intensités d'exercice, les valeurs de SpO_2 sont significativement inférieures par rapport au test en plaine.

Une diminution significative de la FC_{max} a été observée chez athlètes HIE uniquement, avec une chute de $8 \pm 3,3$ bpm soit environ $4,5 \pm 1,8\%$ de diminution par rapport à la plaine. La chute de $\dot{V}O_{2max}$ était significativement corrélée à la différence de FC_{max} entre l'altitude et la plaine ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Aucune différence de \dot{V}_E , F_R ou V_T n'a été mesurée entre les groupes ou par rapport à la plaine. Les athlètes HIE avaient un $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ à l'exercice maximal qui était significativement inférieur à celui des sédentaires mais il n'y avait pas de différence avec celui des athlètes non-HIE ($40 \pm 2,7$; $49 \pm 1,5$; $44 \pm 2,7$; respectivement). $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ à l'exercice maximal était

significativement inférieur chez les athlètes HIE par rapport aux sédentaires et aux athlètes non-HIE ($32 \pm 1,9$; $36 \pm 1,4$; $37 \pm 1,0$; respectivement). Le niveau de désaturation artérielle en fin d'exercice était corrélé au rapport $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ ($r = 0,59$; $p = 0.005$).

Les seuils ventilatoires sont apparus pour des valeurs absolues de $\dot{V}O_2$ moins importantes en altitude mais les valeurs relatives ($\% \dot{V}O_{2\max}$) restaient identiques. Chez les athlètes, les valeurs de FC et de puissance des seuils ventilatoires étaient moins importantes en altitude, de l'ordre de $-9 \pm 2,1\%$ et $-19 \pm 3,9\%$, respectivement pour le 1^{er} seuil et $-4 \pm 0,9\%$ et $-12 \pm 3,2\%$; respectivement pour le 2^{ème} seuil. Aucune différence de seuil ventilatoire entre le groupe HIE et non-HIE n'a été observé.

1.3 Evolution de la HIE en altitude

Dans notre étude, les niveaux de désaturation artérielle en fin d'exercice étaient similaires entre les athlètes HIE et non-HIE. Les précédentes études ayant mesuré la désaturation artérielle à l'exercice maximal en altitude chez des athlètes HIE rapportent des résultats contradictoires. A 3000 m, Benoit et al. (2003) n'ont pas observé de différence de SpO_2 entre des athlètes HIE et des athlètes non-HIE. En revanche à cette même altitude, Grataloup et al. (2007) ont mesuré une SpO_2 de fin d'exercice d'environ 75% chez les athlètes HIE alors qu'elle était d'environ 82% chez les athlètes non-HIE. A environ 4000 m, Gavin et al. (1998) ont également mesuré une désaturation artérielle plus importante en fin d'exercice chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes non-HIE (61% vs 72%, respectivement). A de hautes altitudes et dans des conditions d'hypoxie simulée, ces études semblent donc, plutôt, indiquer des niveaux de désaturation artérielle plus bas chez les athlètes HIE. Pour une altitude modérée réelle, nos résultats n'indiquent pas de différence de désaturation artérielle en fin d'exercice maximal entre les athlètes HIE et les athlètes non-HIE. Cependant, ces résultats nécessitent d'être confirmés par un nombre plus important d'étude en altitude modérée réelle avant de pouvoir émettre une tendance générale.

1.4 Réponses spécifiques des athlètes HIE en altitude

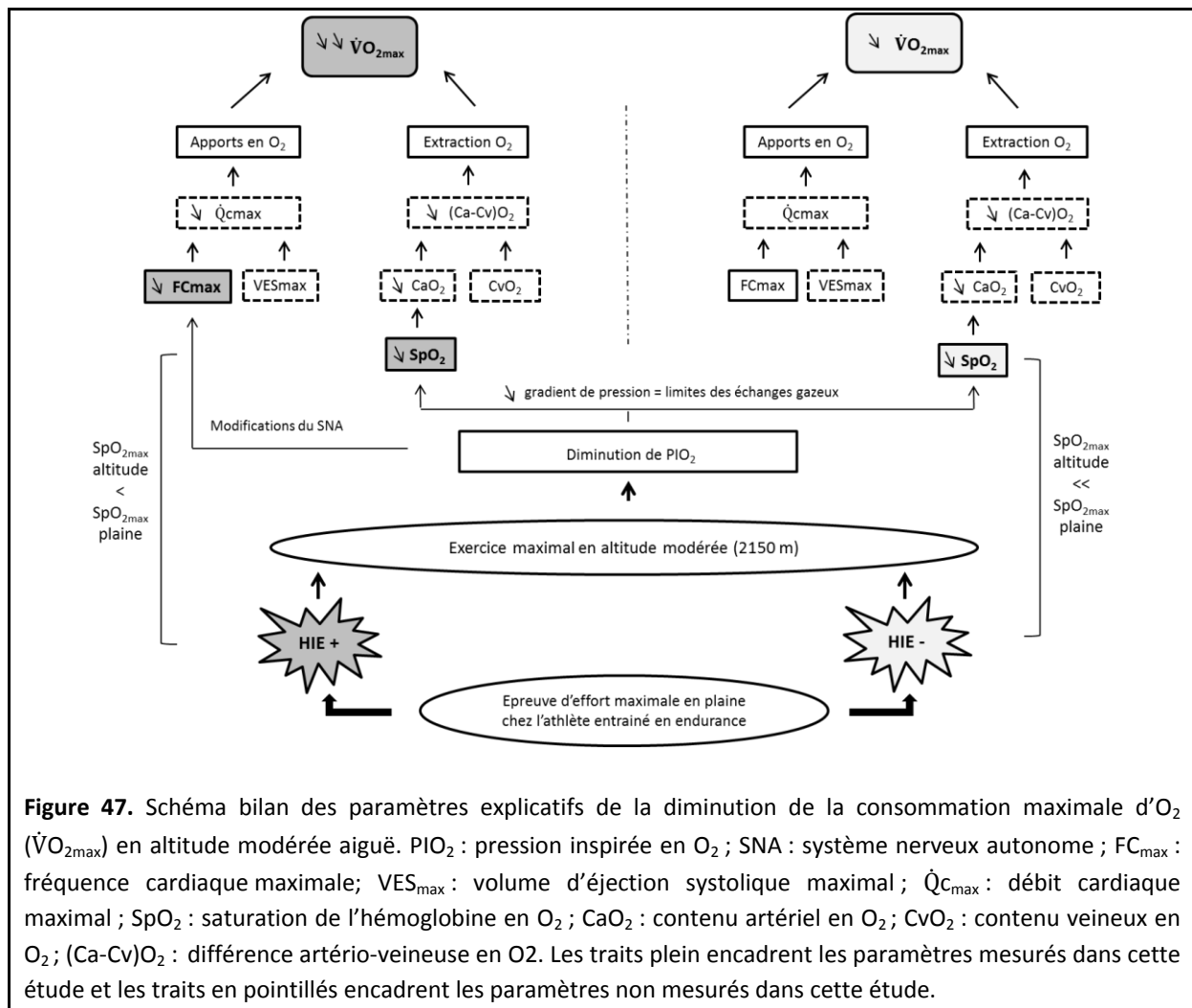
A partir d'une analyse de 11 études, Wehrlin et Hallén (2006) ont estimé une chute de $\dot{V}O_{2\max}$ de 7,7% chaque 1000 m d'altitude chez l'athlète entraîné en endurance. Dans notre étude, la chute de $\dot{V}O_{2\max}$ était de 7,4% chaque 1000 m chez les athlètes non-HIE et de 10% chez les athlètes HIE. Les athlètes HIE ont donc une $\dot{V}O_{2\max}$ bien plus compromise en altitude que les athlètes non-HIE. Nous avons observé une chute de 22% de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude chez les athlètes HIE tandis qu'elle n'était que de 16% chez les athlètes non-HIE. Grataloup et al. (2007) ont rapporté des résultats similaires mais pour une altitude simulée de 3000 m. A 4000 m, la baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ est d'environ 34% chez les athlètes HIE tandis qu'elle n'est que de 27% chez les athlètes non HIE (Gavin et al., 1998). Nos résultats en altitude modérée confirment donc ceux des précédentes études en haute altitude et suggèrent même que la perte de $\dot{V}O_{2\max}$ pourrait être plus importante lors d'une exposition à une altitude réelle vs hypoxie simulée.

La diminution accrue de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude chez les athlètes HIE était liée à une diminution de FC_{\max} en altitude. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études à 3000 m, qui ont montré une diminution plus importante de FC_{\max} chez les athlètes HIE (Benoit et al., 2003; Grataloup et al., 2007). Afin d'expliquer cette plus grande sensibilité des athlètes HIE, il a été émis comme hypothèse qu'à force d'entraînement en hypoxie, ces athlètes pourraient avoir développé des adaptations cardiaques comparables à celles observées en hypoxie chronique. Une désensibilisation du système adrénergique et une augmentation de l'influence du système parasympathique (Richalet, 2012) pourraient être impliqués dans la diminution de FC_{\max} chez les athlètes HIE en altitude.

Concernant la réponse ventilatoire, plusieurs études ont mesuré une plus faible RVH chez les athlètes HIE laissant suggérer une moindre hyperventilation à l'effort en altitude (Derchak et al., 2000; Harms et Stager, 1995). Dans notre étude, si aucune différence de $\dot{V}_{E\max}$ n'a été observé entre les groupes en altitude, les athlètes HIE avaient un $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ inférieur aux sédentaires et un $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ inférieur aux sédentaires et aux athlètes non HIE. A cause de fortes variations interindividuelles et du nombre de sujet, l'analyse statistique ne permet pas d'affirmer une réponse ventilatoire atténuée chez les athlètes HIE à 2000 m. En revanche à

4000 m, Gavin et al. (1998) ont observé des valeurs de $\dot{V}_{E_{\max}}$, $\dot{V}_E/\dot{V}O_{2\max}$ et $\dot{V}_E/\dot{V}CO_{2\max}$ inférieures chez les athlètes HIE.

Nos résultats indiquent donc des réponses différentes à l'exercice maximal en altitude modérée, selon que l'athlète est HIE ou non-HIE : la diminution de $\dot{V}O_{2\max}$ des athlètes non-HIE est en partie, expliquée par la chute de SpO_2 en altitude tandis que chez les athlètes HIE, la SpO_2 et la FC_{\max} seraient impliquées à minima (figure 47).



1.5 Implications pratiques

Les résultats de cette étude montrent que le nombre d'heures d'entraînement et le niveau de SpO_2 lors d'un exercice en plaine peuvent être des paramètres indicatifs de la baisse de la $\dot{V}O_{2max}$ en altitude. Bien qu'il soit difficile d'établir un seuil précis à partir duquel la baisse de la $\dot{V}O_{2max}$ serait accentuée, les résultats de notre étude suggèrent qu'au-delà de 10h d'entraînement par semaine, la baisse de la $\dot{V}O_{2max}$ dépasserait les standards de la littérature. De même, les athlètes présentant des valeurs de SpO_2 en fin d'exercice en plaine inférieures à 94% seraient susceptibles de présenter une baisse de la $\dot{V}O_{2max}$ plus importante en altitude. La mesure de la SpO_2 est non invasive et très simple à réaliser. Dans ce sens, nous recommandons l'évaluation systématique de la HIE lors des tests d'effort réalisés en plaine chez des athlètes entraînés en endurance devant évoluer en altitude modérée sans acclimatation. Ce paramètre spécifique, lié au niveau d'entraînement, permettra d'évaluer l'impact de l'altitude modérée sur la performance des athlètes.

D'autre part, les résultats de notre étude indiquent qu'en altitude, les FC d'apparition des SV étaient inférieures à celles en plaine. Bien sûr, ces diminutions sont inférieures à celles montrées dans les études à 4000 m ($\approx 30\%$) (Fukuoka et al., 2003; Ozcelik et Kelestimur, 2004; Subudhi et al., 2006). Toutefois, notre étude montre qu'à 2150 m, les SV des athlètes entraînés en endurance sont modifiés contrairement à ce qu'ont récemment observé (Gallagher et al., 2014) chez le sujet non entraîné. Il est donc conseillé de considérer ces chutes lors des compétitions en altitude modérée. De plus, parce que les athlètes en endurance sont aussi ceux qui utilisent l'entraînement en altitude comme outil de préparation physique, il faut aussi considérer ces chutes dans le calcul des charges d'entraînement, du moins lors des premiers jours de stage en altitude. Le but étant d'éviter de créer une fatigue accrue pouvant potentiellement aller jusqu'à causer un surentraînement.

CONCLUSION ETUDE 1

Contrairement à notre hypothèse de départ, les niveaux de désaturation artérielle n'étaient pas potentialisés chez les athlètes HIE lors d'un exercice maximal à 2000 m. En revanche, les athlètes HIE présentaient une baisse de $\dot{V}O_{2\max}$ plus importante que les athlètes non-HIE. Cette chute de $\dot{V}O_{2\max}$ accrue chez les athlètes HIE semble s'expliquer, en partie, par une limitation cardiaque. La réponse cardiaque émoussée pourrait être consécutive aux adaptations induites par la HIE en plaine. Si nos résultats suggèrent aussi une réponse ventilatoire atténuée chez les athlètes HIE, cette hypothèse n'a pas pu être pleinement vérifiée. Les athlètes HIE développent donc des adaptations cardiorespiratoires spécifiques en altitude. Il semble donc important de distinguer les athlètes HIE des athlètes non-HIE dans les études s'intéressant aux réponses cardiorespiratoires des athlètes entraînés en endurance en altitude. De plus, nous recommandons l'évaluation systématique de la HIE lors des tests d'effort en plaine des athlètes entraînés en endurance désirant performer en altitude.

2 Réponses vasculaires pulmonaires et diffusion à l'exercice chez les athlètes HIE

Cette étude fait l'objet de deux articles : publication 5 et publication 6.

2.1 Présentation de l'étude

En plaine, la physiopathologie de la HIE à l'exercice maximal met en avant un trouble des échanges gazeux probablement dû à la formation d'un œdème pulmonaire (Hopkins, 2006; Prefaut et al., 2000). Actuellement, la théorie explicative préférentielle est celle du « stress failure » qui implique un stress hémodynamique, via une augmentation des Pap, associé à une réaction inflammatoire (West, 2000). Si plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des marqueurs de l'inflammation à l'exercice chez les athlètes HIE (Mucci et al., 2001, 2000) ; à notre connaissance, aucune étude, n'a mesuré la réponse vasculaire pulmonaire chez les athlètes HIE à l'exercice.

En haute altitude, plusieurs études récentes suggèrent une limitation du $\dot{Q}_{c_{max}}$, en partie liée à une élévation de la postcharge du ventricule droit consécutive à une augmentation de la Pap induite par la VPH (Faoro et al., 2007; Ghofrani et al., 2004; Naeije et al., 2010). En général, pour une altitude modérée comme à ~2000 mètres, le $\dot{Q}_{c_{max}}$ varie peu en comparaison du niveau de la mer (Mollard et al., 2007b). Cependant, aucune donnée n'existe chez des athlètes HIE. Si des niveaux élevés de Pap sont confirmés chez les athlètes HIE à l'exercice en plaine, ils pourraient être encore plus importants en altitude à cause de la VPH. L'hypothèse était que chez les athlètes HIE, les fortes valeurs de Pap développées en plaine pourraient être potentialisées en altitude sous l'effet de la VPH. Cela pourrait avoir plusieurs conséquences : 1) une diminution du $\dot{Q}_{c_{max}}$ par élévation de la postcharge, et 2) favoriser le développement d'un œdème pulmonaire susceptible de causer un trouble des échanges gazeux. Ces mécanismes aboutissant *in fine* à une limitation de la $\dot{V}O_{2_{max}}$ plus importante chez les athlètes HIE en altitude.

L'objectif de cette étude était de comparer la réponse vasculaire pulmonaire et les composantes de la diffusion pulmonaire à l'exercice, en plaine et en altitude, d'athlètes HIE, d'athlètes non-HIE et de sédentaires.

Vingt-quatre sujets non acclimatés à l'altitude ont participé à cette étude : 9 athlètes HIE ($\dot{V}O_{2\max} = 60 \pm 1,2 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$), 7 athlètes non-HIE ($\dot{V}O_{2\max} = 61 \pm 0,8 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) et 8 sédentaires ($\dot{V}O_{2\max} = 41 \pm 1,7 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). Avant les tests, un examen clinique comprenant des mesures de pression sanguine et de concentration en hémoglobine ainsi qu'une spirométrie, a été réalisé. Les sujets ont effectués deux échocardiographies de stress à une semaine d'intervalle : un au niveau de la mer à Gérone (Espagne) et un dans un refuge (Masella, Espagne) à 2150 m d'altitude. A chaque palier d'effort, des échocardiographies et des mesures de diffusion pulmonaires ont été réalisées. La SpO_2 a été enregistrée en continue pendant les tests.

2.2 Présentation des résultats

En plaine, 56% des athlètes ont développé une HIE avec un ΔSpO_2 (différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice) = $5 \pm 0,2\%$ et des valeurs de SpO_2 de fin d'exercice = $94 \pm 0,4\%$. Les athlètes HIE et non-HIE avaient des valeurs similaires de P_{\max} ($269 \pm 7,7 \text{ W}$), supérieures à celles des sédentaires ($198 \pm 10,8 \text{ W}$).

Dans les trois groupes, le \dot{Q}_c , le VES, la FC, les Pap moyennes et systoliques et la Pcap étaient augmentés à l'exercice maximal (tableau 6). Le $\dot{Q}_{c\max}$ et le VES_{\max} étaient plus importants chez les athlètes par rapport aux sédentaires. Plusieurs différences entre les athlètes HIE et non-HIE ont été observées. Chez les athlètes HIE, à l'exercice maximal, les Pap systoliques et moyennes ainsi que la Pcap étaient plus importantes. La pente de la relation Pap moyenne/ \dot{Q}_c avait tendance à être supérieure ($p = 0,054$). Le coefficient de distensibilité sur la durée du test était significativement inférieur. Les résistances vasculaires pulmonaires avaient tendance à augmenter ($p = 0,071$) à l'exercice chez les athlètes HIE alors qu'elles ne changeaient pas chez les athlètes non-HIE ou les sédentaires. Le ΔSpO_2 était corrélé aux Pap systoliques et moyennes ($r = -0,46$; $p < 0,05$) ainsi qu'au coefficient de distensibilité ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

Tableau 6. Mesures d'échocardiographies en début et fin d'exercice en plaine.

		HIE	Non-HIE	Sédentaires
Pap systolique mmHg	début	27 ± 1,2	27 ± 1,7	27 ± 1,1
	max	76 ± 1,7 ° Ψ	69 ± 1,5 °	71 ± 1,9 °
Pap moyenne mmHg	début	19 ± 0,8	18 ± 1,0	19 ± 0,7
	max	49 ± 1,1 ° Ψ	44 ± 0,9 °	45 ± 1,1 °
RVP Wood	début	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,2
	max	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Pcap mmHg	début	13 ± 0,5	12 ± 0,6	14 ± 0,4
	max	27 ± 0,7 ° Ψ	25 ± 0,7 ° *	28 ± 1,4 °
Qc l.min ⁻¹	début	6,0 ± 0,4	5,3 ± 0,3	5,3 ± 0,3
	max	18 ± 1,1 ° *	18 ± 1,2 ° *	15 ± 1,0 °
VES l	début	0,09 ± 0,01 *	0,09 ± 0,01 *	0,08 ± 0,003
	max	0,12 ± 0,01 ° *	0,12 ± 0,01 ° *	0,10 ± 0,01 °
FC bpm	début	62 ± 2,7 *	63 ± 4,1 *	77 ± 5,7
	max	168 ± 4,2 °	163 ± 6,1 °	165 ± 5,4 °
Pente Pap/Ȧc mmHg.l ⁻¹ .min ⁻¹		2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,3 ± 0,1
Coeff distensibilité %.mmHg ⁻¹		0,6 ± 0,1 * Ψ	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,05

* Différence significative avec les sédentaires (p < 0,05); ° Différence significative avec le début de l'exercice (p < 0,05) ; Ψ Différence significative avec les athlètes non-HIE (p < 0,05).

L'exercice maximal était associé à une augmentation de la DLCO, de la DLNO, de la Dm et du Vc dans les 3 groupes (tableau 7). Chez les athlètes non-HIE mais pas chez les athlètes HIE, la DLCO en fin d'exercice était plus importante par rapport aux sédentaires. La chute de DLNO/DLCO tendait à être significative chez les athlètes HIE (p = 0,056). Contrairement aux autres groupes, il n'y a pas d'augmentation de VA à l'exercice chez les athlètes HIE.

Tableau 7. Mesures de la capacité de diffusion pulmonaire en début et fin d'exercice en plaine.

		HIE	Non-HIE	Sédentaires
DLCO	début	40 ± 2,1	43 ± 2,6	36 ± 1,6
ml.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	max	54 ± 3,1 °	61 ± 9,7 ° *	48 ± 2,6 °
DLNO	début	200 ± 12,3	205 ± 12,8	189 ± 10,6
ml.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	max	255 ± 18,1 °	277 ± 32,6 °	246 ± 15,3 °
DLNO/DLCO	début	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,2 ± 0,1
	max	4,7 ± 0,1	4,7 ± 0,2	5,1 ± 0,1
Dm	début	216 ± 18,5	208 ± 17,1	222 ± 20,1
ml.min ⁻¹ .mmHg ⁻¹	max	253 ± 26,7 °	243 ± 14,1 °	258 ± 19,9 °
Vc	début	118 ± 7,2	120 ± 6,9	106 ± 5,1
ml	max	163 ± 8,5 °	156 ± 11,4 °	151 ± 4,4 °
VA	début	7,2 ± 0,3	7,2 ± 0,7	6,6 ± 0,3
l	max	8,2 ± 0,5	8,7 ± 1,2 °	7,7 ± 0,3 °

* Différence significative avec les sédentaires (p < 0.05); ° Différence significative avec le début de l'exercice (p < 0.05).

En altitude, la SpO₂ au repos était diminuée par rapport à la plaine (95 ± 0,3% vs 98 ± 0,2%, respectivement). A l'exercice maximal, il y avait une diminution de SpO₂ pour tout le monde mais les athlètes avaient des valeurs plus basses que les sédentaires (SpO₂ en fin d'exercice : 86 ± 0,6% vs 90 ± 0,9% ; ΔSpO₂ : 10 ± 0,8% vs 5 ± 0,9% ; respectivement) (tableau 8). Aucune différence n'a été observée entre les athlètes HIE et non-HIE. La P_{max} était significativement diminuée par rapport à la plaine. Les athlètes HIE et non-HIE avaient des valeurs similaires de P_{max} (253 ± 6,9 W) mais qui étaient supérieures à celles des sédentaires (175 ± 11,3 W).

Le Q_c, le VES et la FC augmentaient à l'exercice mais aucune différence n'a été observée à l'exercice maximal entre les groupes. Les Pap moyenne et systolique, la Pcap augmentaient à l'exercice. A l'exercice maximal, les athlètes non-HIE et les sédentaires avaient des valeurs de Pap moyenne et systolique plus importantes qu'en plaine. Aucune différence à l'exercice maximal n'a été observée entre les groupes. Le ΔSpO₂ était corrélé avec les Pap systolique et moyenne (r = 0,57 ; p < 0,05).

Tableau 8. Comparaison des deltas de diffusion et de SpO_2 entre le début et la fin de l'exercice en plaine et en altitude chez les athlètes et les sédentaires.

		Athlètes	Sédentaires
ΔDLCO $\text{ml.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$	Plaine	$13 \pm 1,3$	$11 \pm 1,3$
	Altitude	$8 \pm 1,4^{*\circ}$	$13 \pm 1,1$
ΔDLNO $\text{ml.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$	Plaine	$55 \pm 6,5$	$47 \pm 4,7$
	Altitude	$35 \pm 3,5^{*\circ}$	$61 \pm 5,2$
ΔDm $\text{ml.min}^{-1}.\text{mmHg}^{-1}$	Plaine	$30 \pm 3,8$	$24 \pm 2,4$
	Altitude	$18 \pm 1,8^{*\circ}$	$32 \pm 2,9$
ΔSpO_2 %	Plaine	$4 \pm 0,4^*$	$2 \pm 0,3$
	Altitude	$10 \pm 0,8^{*\circ}$	$5 \pm 0,9^\circ$

* Différence significative avec les sédentaires ($p < 0.05$); $^\circ$ Différence significative avec la plaine ($p < 0.05$).

Les capacités de diffusion (DLNO , DLCO , Dm , Vc) augmentaient à l'exercice. A l'exercice maximal, aucune différence n'a été observée entre les groupes. Les ΔDLCO , ΔDLNO et ΔDm , étaient significativement moins importants chez les athlètes par rapport aux sédentaires (tableau 8). Tous ces deltas étaient significativement corrélés avec le ΔSpO_2 . Les ΔDLCO , ΔDLNO et ΔDm étaient significativement moins importants en altitude par rapport à la plaine chez les athlètes.

2.3 Mise en évidence d'un stress hémodynamique en plaine

Actuellement, la physiopathologie de la HIE n'est pas encore clairement établie. L'hypothèse explicative envisagée est la formation d'un œdème pulmonaire interstitiel suite à une augmentation excessive de la Pap (Hopkins, 2006; Prefaut et al., 2000). Cet œdème, ainsi formé, serait ensuite auto-entretenu par la libération de médiateurs de l'inflammation, c'est la théorie du « stress failure » (West, 2000). Si plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des marqueurs de l'inflammation à l'exercice chez les athlètes HIE (Mucci et al., 2001, 2000), notre étude est la première à mesurer la réponse vasculaire pulmonaire à l'exercice chez les athlètes HIE.

Nos résultats indiquent que les athlètes HIE présentent des réponses vasculaires pulmonaires spécifiques à l'exercice en plaine. Chez les athlètes HIE, les Pap sont supérieures en fin d'exercice par rapport aux athlètes non-HIE tandis que les valeurs de $\dot{Q}_{c_{max}}$ sont similaires. Cela se traduit par une augmentation de la pente Pap moyenne/ \dot{Q}_c . Ainsi, pour un même niveau de \dot{Q}_c , les athlètes HIE ont des Pap moyennes plus importantes. Lorsque les Pap moyennes augmentent de manière trop importante, une hypertension pulmonaire apparaît (Naeije et al., 2013). Argiento et al. (2010) ont estimé que pour des \dot{Q}_c compris entre 10 et 20 l.min⁻¹, comme dans notre étude, une hypertension pulmonaire survenait pour des Pap moyennes supérieures à 45 mmHg. Les niveaux de Pap moyenne mesurées chez les athlètes HIE indiquent donc une hypertension pulmonaire à l'exercice maximal. Ce qui est cohérent avec les valeurs de Pcap plus importantes observées chez les athlètes HIE.

Mais pourquoi les athlètes HIE ont des Pap plus importantes que les athlètes non-HIE alors que leurs $\dot{Q}_{c_{max}}$ sont similaires ? Normalement, à l'exercice, l'augmentation du recrutement des capillaires et leurs distensions permettent de limiter l'augmentation des Pap. Chez les athlètes HIE, il a été suggéré la possibilité d'une vasodilatation pulmonaire à l'exercice moins importante. En effet, plusieurs études ont mesuré une moindre libération de vasodilatateur pulmonaire (FAN et NO) chez des athlètes HIE par rapport à des athlètes non-HIE ou des sédentaires à l'exercice maximal (Durand et al., 2004b; Verges et al., 2005). Nos résultats vont dans le sens de ces études puisqu'un plus petit coefficient de distensibilité pulmonaire et une augmentation des RVP ont été observés chez les athlètes HIE. Les niveaux importants de Pap des athlètes HIE semblent donc s'expliquer par une moindre vasodilatation pulmonaire. Cette augmentation accrue des Pap chez les athlètes HIE confirment la présence d'un stress hémodynamique à l'exercice maximal. Ces résultats sont donc en faveur de la théorie du « stress failure » établie par (West, 2000) qui conduit à la formation d'un œdème pulmonaire interstitiel.

La physiopathologie de la HIE suggère que la formation d'un œdème pulmonaire, puisqu'il épaissit la membrane alvéolo-capillaire, induirait une limitation de la diffusion. Caillaud et al. (1995) ont observé une diminution de la diffusion en parallèle avec une augmentation de la densité pulmonaire après un triathlon. En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé de lien entre la diminution de la diffusion et le score d'œdème (Zavorsky et al., 2014a, 2014b). Le lien entre l'œdème pulmonaire et son effet sur l'efficacité des échanges gazeux n'est donc

pas encore clairement établi surtout qu'aucune étude n'a mesuré simultanément la potentielle présence d'un œdème et la diffusion pulmonaire chez les athlètes HIE. Dans notre étude, nous avons observé que les athlètes non-HIE mais pas les athlètes HIE, augmentaient de manière plus importante leur DLCO à l'exercice que les sédentaires. De plus, le rapport DLNO/DLCO tendait à diminuer chez les athlètes HIE. Or, Glénet et al. (2007) ont montré qu'une diminution du rapport DLNO/DLCO traduit un épaississement de la barrière alvéolo-capillaire. L'absence de différence majeures de diffusion entre les athlètes HIE et non-HIE peut s'expliquer par le fait que les mesures ont été effectuées à l'exercice et non post-exercice. La diffusion étant déterminé par le V_c et le D_m , une augmentation importante de V_c à l'exercice peut masquer une diminution de D_m . Quoi qu'il en soit, une corrélation significative a été observée entre la Pap moyenne en fin d'exercice et le ΔSpO_2 indiquant que le stress hémodynamique est impliqué dans la physiopathologie de la HIE en plaine.

2.4 Mise en évidence d'une limitation de la diffusion en altitude

En altitude, nos résultats indiquent plusieurs différences significatives entre les athlètes et les sédentaires. L'augmentation des capacités de diffusion était moins importante à l'exercice en altitude chez les athlètes par rapport aux sédentaires. De plus, les athlètes présentaient un $\Delta DLCO$ et un $\Delta DLNO$ moins grands en altitude par rapport à la plaine alors qu'aucune différence significative n'existait chez les sédentaires. Ces résultats sont donc en faveur d'une limitation de la diffusion à l'exercice maximal en altitude par rapport à la plaine chez les athlètes. Ces résultats étaient associés à une limitation de la D_m indiquant donc que la limitation de la diffusion pulmonaire à l'exercice en altitude semble être due à une altération de la composante membranaire. De plus, les capacités de diffusion étant corrélées avec le ΔSpO_2 , la plus grande désaturation artérielle des athlètes en altitude et donc, au moins, en partie due à une limitation de la diffusion pulmonaire accrue. Torre-Bueno et al. (1985) ont estimé que 50 à 60% du trouble des échanges gazeux en altitude était expliqué par la limitation de la diffusion à l'exercice maximal et que cette part augmentait à l'exercice maximal. La limitation de la diffusion en altitude pourrait impliquer la formation d'un œdème pulmonaire par le mécanisme de « stress failure » (West et al., 1995; West et

Mathieu-Costello, 1992). Dans notre étude, l'implication d'une limitation de la Dm dans la limitation de la diffusion ainsi que des niveaux élevés de Pap corrélés au ΔSpO_2 sont des éléments en faveur de cette hypothèse chez les athlètes.

A l'exercice maximal en altitude, aucune différence de capacités de diffusion n'a été mesurée entre les athlètes HIE et non-HIE, ce qui est cohérent avec le fait que le ΔSpO_2 soit le même entre les deux groupes. De plus, contrairement à l'hypothèse que nous avons émise dans l'étude 1, nos résultats n'indiquent pas de différence de $\dot{Q}_{c_{\max}}$ et de FC_{\max} en altitude chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes non-HIE. Cette différence pourrait provenir du fait que, dans cette étude, l'exercice s'est déroulé en position semi-couchée et que les niveaux de P_{\max} et de FC_{\max} atteints étaient inférieurs comparés à l'exercice sur vélo de l'étude précédente. En effet, la différence de FC entre les athlètes HIE ou non-HIE, lors de l'exercice sur vélo, apparaissait pour des valeurs de FC plus élevées que celles atteintes lors de l'exercice semi-couché. Même s'il est difficile de l'exclure totalement puisque notre étude s'est déroulée en position couchée, nos résultats n'indiquent pas de limitation cardiaque à l'exercice en altitude plus importante chez les athlètes HIE. Donc, à l'exercice en altitude, les athlètes HIE ne présenteraient pas de différence de désaturation artérielle, ni de capacités cardio-vasculaires diminuées par rapport aux athlètes non-HIE. De fait, les apports en O_2 ne sembleraient pas davantage compromis chez les athlètes HIE en altitude par rapport aux athlètes non-HIE. Cependant, dans notre première étude, nous avons montré que les athlètes HIE avaient une baisse de $\dot{V}\text{O}_{2\max}$ plus importante en altitude que les athlètes non-HIE. La différence de baisse de $\dot{V}\text{O}_{2\max}$ en altitude entre les athlètes HIE et non-HIE pourrait donc plutôt s'expliquer par une limitation périphérique : diminution du flux sanguin musculaire ? diminution de l'extraction et/ou de l'utilisation de l' O_2 au niveau musculaire ? Ces hypothèses restent à étudier. En plaine, Legrand et al. (2005) ont observé des niveaux d'oxygénation musculaire plus bas chez les athlètes HIE en fin d'exercice maximal par rapport à des athlètes non-HIE. L'hypothèse d'une amélioration des capacités d'extraction musculaire de l' O_2 des athlètes HIE afin de compenser la réduction du CaO_2 a été proposée. Si les athlètes HIE mobilisent déjà une grande partie de leur capacité d'extraction d' O_2 en plaine, ils ne disposent donc, peut-être pas, d'une grande marge de manœuvre lorsque le CaO_2 diminue encore plus sous l'effet du stress hypoxique.

❧ CONCLUSION ETUDE 2 ❧

En plaine, nos résultats confirment l'implication d'un stress hémodynamique dans la physiopathologie de la HIE pouvant être à l'origine d'un œdème pulmonaire. Toutefois, son effet sur la diffusion pulmonaire doit encore être étudié. Une altération de la vasodilatation pulmonaire semble être à l'origine de l'augmentation de la pression dans le lit vasculaire pulmonaire des athlètes HIE à l'exercice maximal.

En altitude modérée aiguë, les niveaux de désaturation artérielle à l'exercice maximal étaient identiques entre les athlètes HIE et les athlètes non-HIE mais supérieurs par rapport aux sédentaires. Une limitation de la diffusion pulmonaire accrue chez tous les athlètes semble expliquer cette différence. Les athlètes HIE ne présentaient pas de limitation de la diffusion pulmonaire ou de la fonction cardiaque plus importante que les athlètes non-HIE à l'exercice en altitude. Ces résultats suggèrent donc l'implication d'autre(s) mécanisme(s) pour expliquer la diminution accrue de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude modérée aiguë des athlètes HIE. Une limitation musculaire pourrait être impliquée mais cette hypothèse reste à explorer.

3 Influence de la pratique sportive sur la HIE en altitude

Cette étude fait l'objet d'un article : publication 1.

3.1 Présentation de l'étude

En plaine, l'amplitude de la HIE est influencée par plusieurs facteurs dont la pratique sportive. Plus la masse musculaire impliquée est importante, plus la HIE est aggravée (Nielsen, 2003; Rasmussen et al., 1991). La plupart des études ont comparé des exercices de vélo et de course (Galy et al., 2005; Gavin et Stager, 1999; Rice et al., 2000) et elles rapportent toutes une HIE plus importante lors des exercices de course. Aucune étude ne s'est déroulée en altitude.

Le biathlon et le ski alpinisme sont des sports de montagne se pratiquant en altitude par des athlètes entraînés en endurance donc susceptible de développer une HIE. A l'intersaison, les entraînements se font essentiellement en course à pied et en ski roues en moyenne altitude. Lors des exercices de ski roues, en plus des membres inférieurs, les membres supérieurs sont aussi largement sollicités (Bilodeau et al., 1992; Mygind et al., 1991). Le fait que les membres supérieurs et inférieurs soient engagés différemment, lors d'exercice de course à pied ou de ski roues, pourrait influencer la HIE.

L'objectif de cette étude était de comparer la désaturation artérielle et les réponses cardio-respiratoires lors d'un exercice de course à pied vs ski roues, en moyenne altitude, chez des athlètes acclimatés. Le but étant de pouvoir faire des recommandations pour les athlètes désirant s'entraîner en moyenne altitude.

Les tests ont eu lieu sur la piste d'athlétisme de la cité de la Cité de l'Excellence Sportive à Font-Romeu (1850 m). Les athlètes ont réalisé 2 tests à 48 h d'intervalle : un en course à pied (CAP) et un en ski roues (SR). Pendant toute la durée du test, les échanges gazeux, les paramètres cardio-ventilatoires ainsi que la SpO₂ étaient enregistrés. Les conditions météorologiques étaient ensoleillées pour les deux tests ($22,1 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$).

3.2 Présentation des résultats

Au repos, les valeurs de SpO_2 étaient identiques ($97 \pm 0,7\%$ en CAP vs $97 \pm 0,4\%$ en SR). La SpO_2 diminuait significativement à l'exercice maximal lors des deux tests (figure 48). Le ΔSpO_2 (différence entre les valeurs de début et de fin d'exercice) était significativement inférieur en CAP par rapport en SR : $9 \pm 1,5\%$ vs $6 \pm 1,1\%$, respectivement. Les cinétiques de SpO_2 indiquent que la chute est significativement plus importante à partir de 75% de $\dot{V}O_{2max}$ et jusqu'à la fin du test en CAP par rapport en SR (figure 48). A la fin des tests, la SpO_2 était 5% inférieur en CAP. Neuf athlètes ont développé une HIE en CAP tandis qu'ils n'étaient que 7 en SR (figure 49). Les valeurs individuelles de SpO_2 en fin d'exercice étaient comprises entre 94% et 82% en CAP et entre 95% et 84% en SR.

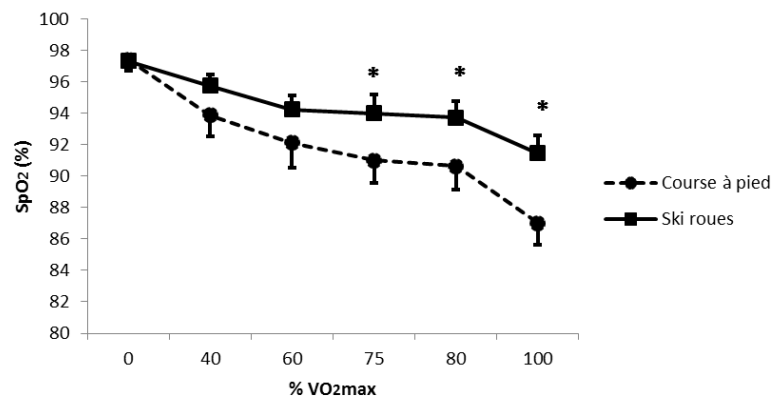


Figure 48. Cinétique de la SpO_2 lors des exercices en course à pied et en ski roues. *Différence significative avec la course à pied.

La $\dot{V}O_{2max}$ était 8% significativement inférieure en SR par rapport en CAP : $57 \pm 2,2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs $61 \pm 2,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectivement. Il n'y avait aucune différence de \dot{V}_E , V_T et F_R à l'exercice sous-maximal (40, 60, 75 et 80% de $\dot{V}O_{2max}$) et maximal entre les deux conditions. Les SV sont apparus pour des valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ relatives et de FC identiques. La FC_{max} était similaire entre les deux tests : $197 \pm 4,2 \text{ bpm}$ en CAP vs $198 \pm 3,3 \text{ bpm}$ en SR.

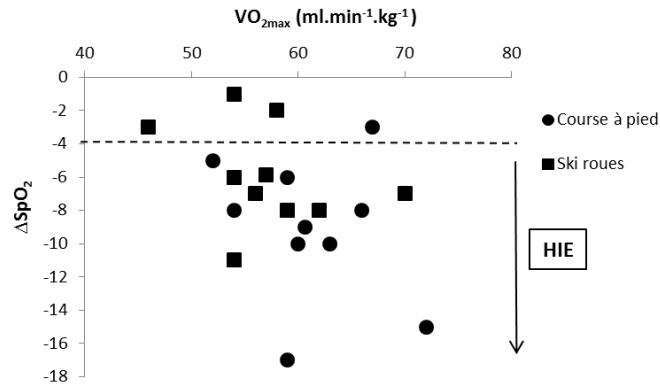


Figure 49. Différence de SpO_2 entre le début et la fin de l'exercice (ΔSpO_2) en fonction de la $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ de chaque participant en course à pied et en ski roues. La ligne en pointillés marque la limite de la HIE.

3.3 Evolution de la HIE : course à pied vs ski roues

Dans cette étude, la prévalence de la HIE était de 90% en CAP et de 70% en SR donc bien au-dessus des standards de la littérature qui rapportent une prévalence plus proche de 50% en plaine (Dempsey et Wagner, 1999; Prefaut et al., 2000). Toutefois, dans la littérature la majorité des études se sont faites sur vélo. En CAP, les études rapportent des prévalences allant d'environ 40% (Alis et al., 2014; Chapman et al., 1999) à 100% (Gavin et Stager, 1999). Aucune étude n'existe en SR. Même si nos résultats sont à interpréter avec prudence car ils ont été établis à partir de seulement 10 sujets, ils indiquent une prévalence importante de la HIE chez de jeunes biathlètes lors d'exercices en CAP et SR en moyenne altitude.

La sévérité de la HIE, objectivée par les ΔSpO_2 , était plus importante en CAP qu'en SR. Les niveaux de désaturation artérielle atteints en fin d'exercice en CAP sont en accord avec les résultats de la littérature (Chapman et al., 1999; Gavin et Stager, 1999; Harms et Stager, 1995). A notre connaissance, une seule étude a mesuré la saturation artérielle lors d'un exercice en ski de fond sur tapis et en CAP (Holmberg et al., 2007). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence de saturation artérielle entre les deux exercices mais la HIE n'a pas été étudiée et les athlètes ne présentaient pas de franche désaturation en fin d'exercice ($\text{SpO}_2 \approx 93\%$).

Dans notre étude, la différence de SpO_2 entre les tests en CAP et SR a été observée à partir de 75% de $\dot{V}O_{2max}$ et s'accroissait pour des intensités d'exercice supérieures. Dans la physiopathologie de la HIE, deux phases sont identifiées : une phase précoce, jusqu'à 75% de $\dot{V}O_{2max}$, expliquée par une hypoventilation alvéolaire relative et une phase tardive, pour des intensités d'exercice supérieures, caractérisée par un trouble des échanges gazeux (Durand et al., 2000; Prefaut et al., 2000). En CAP, la différence de SpO_2 a lieu pendant la phase tardive de la HIE et pourrait être expliquée par un trouble des échanges gazeux accentué par rapport à l'exercice en SR. Actuellement, les hypothèses privilégiées pour expliquer le trouble des échanges gazeux sont une limitation de la diffusion et une inégalité du rapport \dot{V}_A/\dot{Q} (Hopkins, 2006; Nielsen, 2003).

En CAP, la $\dot{V}O_{2max}$ était plus importante qu'en SR. Or comme il existe une relation linéaire entre le \dot{Q}_c et la $\dot{V}O_2$ lors d'un exercice incrémental maximal, les valeurs de $\dot{Q}_{c_{max}}$ en CAP pourraient être plus importantes qu'en SR. Le temps de transit des globules rouges serait alors raccourci et pourrait limiter la diffusion pulmonaire. De plus, en CAP, la plus grande $\dot{V}O_{2max}$ atteinte avec des valeurs de SpO_2 plus faibles pourrait impliquer une plus grande extraction de l' O_2 musculaire, diminuant ainsi la saturation veineuse en O_2 . Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'en CAP ce sont les membres inférieurs qui sont majoritairement recrutés alors qu'en SR les membres supérieurs sont aussi sollicités. Or les membres inférieurs sont de plus gros consommateurs d' O_2 car ils contiennent une part plus importante de fibres musculaires de type I (Saltin et al., 1977). Un \dot{Q}_c plus important et une saturation veineuse en O_2 plus faible, pourrait rendre le temps de transit insuffisant en CAP et, ainsi, expliquer la plus grande désaturation artérielle. D'autre part, si le $\dot{Q}_{c_{max}}$ est plus important en CAP, il pourrait favoriser la survenue d'un œdème pulmonaire par le mécanisme de stress failure (West, 2000) et, ainsi limiter la diffusion pulmonaire et le rapport \dot{V}_A/\dot{Q} .

3.4 Implications pratiques

En plus de diminuer la $\dot{V}O_{2\max}$, les études ont montré que la HIE pourrait augmenter la fatigue du diaphragme (Vogiatis et al., 2006) et, plus généralement, des muscles locomoteurs (Amann et al., 2006b). Les conséquences de la HIE sur la santé ne sont pas connues. Cependant, la physiopathologie de la HIE fait intervenir une réaction inflammatoire (Mucci et al., 2001, 2000). L'inflammation, en partie d'origine pulmonaire est permanente dès que l'athlète réalise un effort. De plus la pratique dans un environnement froid et sec, fréquemment rencontré en montagne, pourrait favoriser et/ou entretenir une inflammation pulmonaire. Aucune étude longitudinale n'existe mais depuis quelques années, de nombreux athlètes entraînés en endurance développent un asthme à l'effort. Simple coïncidence ou conséquence d'une inflammation pulmonaire constante et donc agressive pour les voies respiratoires ? Afin d'éviter les effets négatifs de la HIE sur la performance mais aussi potentiellement sur la santé, il convient donc d'éviter ou de réduire au maximum ces états d'hypoxémie répétés. Il est donc important de diagnostiquer les athlètes HIE selon les modalités d'exercice de leur pratique et pour les athlètes HIE, il vaut mieux privilégier les entraînements en SR plutôt qu'en CAP. Si les deux modalités d'exercice doivent être pratiquées la même journée, il vaut mieux commencer par le SR afin de limiter les potentiels effets négatifs de la HIE pour le reste de la journée.

❧ CONCLUSION ETUDE 3 ❧

Cette étude montre que la prévalence et l'amplitude de la HIE est plus importante lors d'un exercice de course à pied que lors d'un exercice en ski roues. De plus, la $\dot{V}O_{2\max}$ était supérieure en course à pied alors que les paramètres cardio-ventilatoires étaient similaires avec ceux en ski roues. Nos résultats indiquent qu'un exercice en course à pied induit une plus grande désaturation artérielle, probablement à cause d'un trouble des échanges gazeux plus important que lors d'un exercice en ski roues. Toutefois, cette hypothèse doit encore être confirmée. En pratique, ces résultats soulignent l'intérêt que peuvent avoir les athlètes à s'entraîner davantage en ski roues plutôt qu'en course à pied afin de limiter les effets négatifs de la HIE.

4 Désaturation artérielle et techniques en trail

Cette étude fait l'objet d'un article : publication 4.

4.1 Présentation de l'étude

En trail, lors de montées raides, certains participants utilisent des bâtons. Lors de montées avec les bâtons, la position du buste est droite et les membres supérieurs sont sollicités. En revanche, lors de montées sans bâtons, les mains sont posées sur les genoux et le buste est en position fermée. Or, nous avons vu dans l'étude précédente que lors d'un exercice utilisant les membres inférieurs et supérieurs (ski roues), la chute de SpO_2 était limitée par rapport à un exercice utilisant majoritairement les membres inférieurs (course à pied). Ces résultats ont également été rapportés dans d'autres études lors d'exercice en vélo et course (Gavin et Stager, 1999; Rice et al., 2000). D'autre part, Dean (1985) a montré qu'une position du buste fermée, avait un effet négatif sur les paramètres ventilatoires et le niveau de désaturation artérielle. Par conséquent, nous avons fait l'hypothèse que l'utilisation de bâtons, lors d'une montée en trail, pourrait permettre de limiter la désaturation artérielle et donc *in fine* d'améliorer les performances. Dans cette étude, nous préférons parler de désaturation artérielle plutôt que de HIE car l'exercice n'était pas standardisé comme une épreuve d'effort maximale.

L'objectif de cette étude était de comparer la désaturation artérielle, les réponses cardio-ventilatoires et la performance, pendant une montée sèche en trail avec ou sans bâtons. Le but étant d'analyser l'intérêt potentiel de l'utilisation des bâtons en trail.

Avant les tests, les athlètes sont venus au laboratoire effectuer une spirométrie. Les tests se sont déroulés sur les pistes de la station de ski d'Eyne à environ 2000 m d'altitude (départ : 1930 m – arrivée : 2180 m). Les athlètes ont effectué deux montées dans un ordre randomisé : une avec bâtons et une sans bâton. Les tests étaient séparés d'au moins 48 h. Pendant toute la durée des tests, les échanges gazeux, les paramètres cardio-ventilatoires

ainsi que la SpO_2 étaient enregistrés en continu. Des mesures de lactates ont été réalisées avant et après l'effort. Les conditions météorologiques et la température étaient similaires entre les deux tests ($16 \pm 1,1^\circ$ vs $15 \pm 1,0^\circ$).

4.2 Présentation des résultats

La SpO_2 en fin d'exercice et la $SpO_{2\text{moyenne}}$ (valeur moyenne sur toute la durée du test) étaient significativement supérieures lors de la montée avec les bâtons par rapport à la montée sans bâtons : $83 \pm 1,2\%$ vs $81 \pm 1,0\%$ et $86 \pm 0,5\%$ vs $84 \pm 0,8\%$; respectivement (figure 50).

La \dot{V}_E et la F_R à l'exercice maximal étaient environ 4% inférieurs lors de la montée avec les bâtons (tableau 9). Le $\Delta SpO_{2\text{moyenne}}$ (différence entre les valeurs avec ou sans bâtons) était corrélé au $\Delta \dot{V}_{E\text{moyenne}}$ ($r = 0,71$; $p < 0,01$). Aucune différence de V_T , de FC, de QR ou de lactatémie n'a été observée. Les niveaux de QR ($1,3 \pm 0,03$) et de lactate ($13 \pm 0,7 \text{ mmol.l}^{-1}$) mesurés attestent que l'effort était maximal.

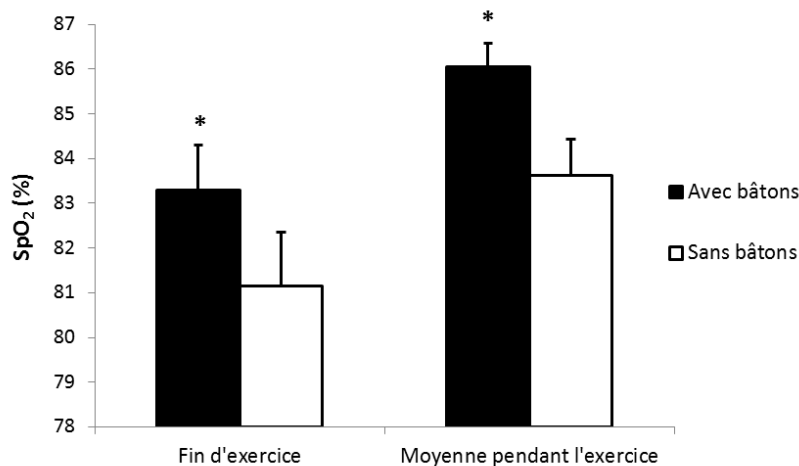


Figure 50. Valeurs de la SpO_2 pendant et à la fin des montées avec ou sans bâtons. * Significativement différent de la montée sans bâtons.

La $\dot{V}O_{2\text{moyenne}}$ était 6% plus importante lors de la montée avec les bâtons (tableau 9). La $\dot{V}O_2$, en valeur absolue, à l'exercice maximal était également plus grande et tendait à l'être aussi pour les valeurs relatives ($p = 0.066$). Le $\Delta\dot{V}O_{2\text{moyenne}}$ était corrélé au $\Delta\text{SpO}_{2\text{moyenne}}$ ($r = 0,64$, $p < 0,05$). Lors de la montée avec les bâtons, les athlètes ont amélioré leur performance de 16 secondes en moyenne. La vitesse ascensionnelle était améliorée d'environ 40 m.h⁻¹ (tableau 9).

Tableau 9. Performance, consommation d'O₂ et paramètres ventilatoires lors des montées.

		Sans bâton	Avec bâtons
Temps min:sec		10:57	10:41*
Vitesse m.h ⁻¹	<i>Moyenne</i>	1369 ± 15	1405 ± 13*
VO₂ l.min ⁻¹	<i>Max</i>	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1*
	<i>Moyenne</i>	2,8 ± 0,1	3,0 ± 0,1*
VO₂ ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹	<i>Max</i>	50 ± 1,5	52 ± 1,9
	<i>Moyenne</i>	47 ± 1,7	50 ± 1,9*
V_E l.min ⁻¹	<i>Max</i>	169 ± 6,3	163 ± 6,1*
	<i>Moyenne</i>	144 ± 5,5	140 ± 6,0
F_R cycle.min ⁻¹	<i>Max</i>	67 ± 1,7	64 ± 1,6*
	<i>Moyenne</i>	56 ± 1,8	55 ± 2,0
V_T l	<i>Max</i>	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1
	<i>Moyenne</i>	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1

Moyenne : valeur moyenne pendant toute la durée du test. Max : valeur à l'exercice maximal. * Significativement différent de la montée sans bâton.

4.3 L'utilisation de bâtons permet de limiter la désaturation artérielle

Lors de la montée avec les bâtons, la SpO_2 était plus élevée tandis que la \dot{V}_E et la F_R étaient moins importantes. Ces résultats suggèrent donc une meilleure efficacité ventilatoire lors de l'utilisation des bâtons. Une des explications possibles est la différence de position du buste entre les deux montées. Rappelons que lors de la montée avec les bâtons, les athlètes avaient le buste droit alors que lors de la montée sans bâtons, le buste était incliné, en position plus fermée (figure 42). Dean (1985) a montré qu'une position du buste fermée avait un effet négatif sur les paramètres ventilatoires et le niveau de désaturation artérielle. Cette problématique est bien connue chez les rameurs du fait de la position imposée par la pratique. Plusieurs études ont montré que les paramètres ventilatoires étaient inférieurs lors d'un exercice en rameur par rapport à des exercices sur tapis ou vélo (Cunningham et al., 1975; Smith et al., 1994). La position fermée en rameur induirait une compression de la cage thoracique limitant le V_T et donc la \dot{V}_E (Cunningham et al., 1975; Szal et Schoene, 1989). D'autre part, chez des rameurs, Durand et al. (2004a) ont montré une prévalence de 100% de la HIE suggérant que la position du buste fermé pourrait favoriser la désaturation artérielle. Dans notre étude, la différence de \dot{V}_E permet d'expliquer 50% de la variation de la SpO_2 entre les deux montées.

4.4 Conséquences sur la performance et recommandations pratiques

Lors de la montée avec bâtons, la moindre désaturation artérielle, parce qu'elle conditionne en partie le transport de l' O_2 , a certainement permis de meilleurs apports en O_2 musculaires. Ainsi, la $\dot{V}O_2$ était plus importante lors de la montée avec les bâtons. La $\dot{V}O_2$ est un paramètre déterminant de la performance et plus particulièrement en course à pied (Bassett et Howley, 2000). Grâce à une meilleure $\dot{V}O_2$, les performances ont pu être améliorées lors de la montée avec les bâtons. Une amélioration d'environ 40 m.h^{-1} de la vitesse ascensionnelle a été observée, ce qui pourrait être conséquent lorsque la performance se

prolonge sur plusieurs heures. Si on extrapole nos résultats, l'utilisation de bâtons pourrait permettre de gagner plus d'une minute lors d'un kilomètre vertical!

Toutefois, l'utilisation des bâtons, pour qu'elle soit efficace, implique quelques précautions. La plus grande $\dot{V}O_2$ mesurée lors de la montée avec les bâtons reflète une plus grande consommation énergétique. Par conséquent, un apport nutritionnel adapté est recommandé afin de faire face à ce plus grand déficit énergétique. D'autre part, l'utilisation des bâtons nécessite un réel entraînement des membres supérieurs pour 1) améliorer leur efficacité biomécanique et promouvoir le développement de voie neuronale spécifique (Rundell, 1995), et 2) limiter la production de lactates car les membres supérieurs sont composés d'une importante proportion de fibres musculaires de type II (Saltin et al., 1977).

❧ CONCLUSION ETUDE 4 ❧

L'utilisation des bâtons permet de limiter la chute de SpO_2 pendant la montée, en partie, grâce à une meilleure efficacité ventilatoire. Ainsi, les performances étaient améliorées lors de la montée avec les bâtons par rapport à celle sans bâton. Même si les résultats de cette étude restent à confirmer sur de plus longues distances, l'utilisation des bâtons pourrait être un véritable atout en trail lors des montées. Ce résultat pourrait particulièrement intéresser les pratiquants de trail qui s'inscrivent dans les formats de course type « kilomètre vertical ».

V. Conclusion générale

Les résultats de notre première étude n'ont pas montré de potentialisation de la HIE en altitude modérée aiguë. Toutefois, les athlètes HIE présentaient des réponses spécifiques à l'exercice en altitude : une diminution plus importante de la $\dot{V}O_{2\max}$ associée à une diminution de FC_{\max} et à une réponse ventilatoire potentiellement émoussée. Ces réponses particulières des athlètes HIE en altitude pourraient être les conséquences des fréquentes expositions à l'hypoxémie en plaine. Ces premiers résultats suggéraient que la limitation de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude modérée aiguë serait expliquée, a minima, par la désaturation artérielle chez tous les athlètes tandis que chez les athlètes HIE, une limitation cardiaque pourrait également être impliquée.

La deuxième étude a permis de confirmer l'implication d'un stress hémodynamique dans la physiopathologie de la HIE en plaine. Les niveaux de Pap moyenne mesurés chez les athlètes HIE indiquaient une hypertension pulmonaire à l'exercice maximal. Un petit coefficient de distensibilité et une augmentation accrue des RVP à l'exercice chez les athlètes HIE allait dans le sens d'une moindre vasodilatation des capillaires pulmonaires. Ces résultats sont donc en faveur de la théorie du « stress failure » qui conduirait à la formation d'un œdème pulmonaire chez les athlètes HIE à l'exercice maximal en plaine. Toutefois, son effet sur la diffusion pulmonaire doit encore être étudié. En altitude, les mesures de capacités de diffusion pulmonaire ont permis de montrer une limitation identique entre les athlètes HIE et non-HIE. Ce qui est en accord avec le fait que les niveaux de désaturation artérielle en fin d'exercice maximal étaient similaires entre les athlètes HIE et non-HIE en altitude modérée aiguë. La mise en évidence d'une limitation de la Dm et de niveaux élevés de Pap liés à la désaturation artérielle chez les athlètes plaide en la faveur de la survenue d'un œdème pulmonaire par le mécanisme de « stress failure ». L'analyse des paramètres cardio-vasculaires n'a pas permis de mettre en évidence de différence à l'exercice en altitude entre les athlètes HIE et non-HIE. Ces résultats restent à confirmer car la position semi-couchée, nécessaire à la réalisation de mesures d'échocardiographies, pourrait avoir influencé ces résultats. Quoi qu'il en soit, nos résultats n'indiquent pas de limitation du $\dot{Q}C_{\max}$ consécutive à une augmentation de la postcharge en altitude modérée, contrairement à ce que rapporte

la littérature en haute altitude. Si la limitation pulmonaire et cardiaque sont identiques entre les athlètes HIE et non-HIE en altitude modérée aiguë, la diminution accrue de la $\dot{V}O_{2\max}$ chez les athlètes HIE pourrait provenir éventuellement d'une limitation musculaire. Cette hypothèse reste à étudier.

Dans la deuxième partie de notre travail orientée vers un aspect plus pratique, nos résultats confirment que, comme en plaine, la HIE est influencée par les modalités de pratique sportive en altitude. Les exercices impliquant les membres supérieurs (course à pied vs ski roues et trail sans bâtons vs avec bâtons) permettent de limiter la désaturation artérielle. Chez de jeunes biathlètes, la prévalence et la sévérité de la HIE étaient plus importantes en course à pied qu'en ski roues. De plus, la position du buste, en influençant la ventilation, pourrait avoir une influence sur la désaturation artérielle à l'exercice. Lors de montée en trail avec des bâtons (buste droit), la désaturation artérielle était limitée par rapport à la montée sans bâtons (buste incliné). De plus, la moindre désaturation artérielle lors de la montée avec les bâtons était liée à une meilleure efficacité ventilatoire.

De manière globale, notre travail a permis d'apporter un certain nombre de recommandations pour les athlètes désirant performer en altitude modérée :

- ✎ Il est important de mesurer la HIE en plaine car elle cause une plus grande diminution de la $\dot{V}O_{2\max}$ en altitude aiguë par rapport à des athlètes non-HIE (-22% vs -16%, respectivement).
- ✎ Pour tous les athlètes (HIE ou non-HIE), il est essentiel d'adapter les intensités de travail lors d'une exposition aiguë à la moyenne altitude puisque la FC et la puissance aux seuils ventilatoires sont diminuées : -9% et -19%, respectivement pour le premier seuil et -4% et -12%, respectivement pour le deuxième seuil.
- ✎ Chez les athlètes HIE, il faut privilégier les modalités de pratique impliquant les membres supérieurs afin de limiter la désaturation artérielle (SpO_2 en fin d'exercice : 87% en course à pied vs 91% en ski roues ; 81% lors d'une montée sans bâtons vs 83% lors d'une montée avec bâtons).
- ✎ L'utilisation de bâtons lors de montée en trail permet d'améliorer les performances (-16 secondes et + 40 m.h⁻¹ pour une montée de 680m avec une pente de 39%) mais nécessite un véritable entraînement des membres supérieurs associé à un apport nutritionnel adéquat.

VI. Perspectives

En altitude modérée aiguë, nos résultats peuvent suggérer une potentielle limitation musculaire plus importante chez les athlètes HIE par rapport aux athlètes non-HIE à l'exercice. Il serait donc intéressant, dans une prochaine étude, de comparer les apports et l'extraction d'O₂ musculaire à l'exercice chez des athlètes HIE ou non en altitude. Dans cet objectif, l'emploi de la NIRS (spectroscopie dans le proche infra-rouge) pourrait être intéressant puisqu'elle permet d'évaluer de façon non invasive, l'équilibre entre l'apport et l'utilisation de l'O₂ lors d'exercices impliquant de grandes masses musculaires.

Chez les sujets acclimatés, nous avons observé que tous les athlètes ne désaturaient pas à l'effort et que cela variait en fonction des modalités de pratique. Ces résultats suscitent donc plusieurs questions : peut-on parler de HIE en altitude chronique ? les athlètes acclimatés désaturant en altitude présentent-ils aussi une HIE en plaine ? cette désaturation est-elle liée à la notion de répondeur/ non répondeur à l'altitude ? Il serait donc intéressant d'étudier la survenue de la HIE en plaine chez des athlètes acclimatés et sa persistance ou non en altitude. La plupart des études sur les réponses physiologiques à l'exercice en altitude chez des athlètes acclimatés se sont intéressées à de haute altitude (Bianba et al., 2014; Brutsaert, 2007; Calbet et al., 2003b; Cerretelli, 1976; Faoro et al., 2014; Ferretti et al., 1990; Marconi et al., 2004; Richalet et al., 1999; Saltin et al., 1968b; Savard et al., 1995; Wolfel et al., 1991) ou, plus rarement, se sont déroulées dans le cadre de stages d'entraînement en altitude modérée pour plus ou moins 3 semaines (Schuler et al., 2007; Svedenhag et al., 1991). Des études complémentaires sur les athlètes acclimatés de longue date en altitude modérée, caractéristique d'une partie des pratiquants de sports de montagne, sont donc nécessaires.

Dans notre étude en trail, tous les athlètes acclimatés présentaient une importante désaturation artérielle. Simple coïncidence d'échantillonnage ou véritable spécificité de la pratique ? Si les athlètes acclimatés présentent une importante désaturation artérielle, le phénomène est-il accentué chez les non acclimatés ? L'étude de l'évolution de la saturation artérielle pendant un trail mise en relation avec les indices de course (dénivelé, distance,

vitesse) et le niveau d'acclimatation des sujets permettrait d'apporter des premiers éléments de réponse. Cette étude simple pourrait être réalisée sur un nombre important de sujets permettant ainsi une vue d'ensemble des pratiquants de trail. Si, comme nous le pensons, une importante désaturation est présente chez beaucoup d'athlètes en trail, il serait intéressant d'étudier la possibilité de la survenue d'un œdème pulmonaire, sa gravité et ses conséquences sur la diffusion pulmonaire après une course. Des résultats non publiés du LEPSA ont montré une limitation de la diffusion pulmonaire après une course de ski alpinisme, et ce, de manière plus importante quand la course se déroulait à plus de 2000 m.

De récentes études en plaine rapportent des cas d'œdèmes pulmonaires après un exercice d'endurance intense comme un marathon (Zavorsky et al., 2014a, 2014b), un triathlon (Ma et Dutch, 2013; Yamanashi et al., 2015) ou encore un Ironman (Ma et Dutch, 2013; Pingitore et al., 2011). Zavorsky et al. (2014a) ont montré une prévalence de 17% chez 36 athlètes après un marathon. Lors d'un exercice plus intense (Ironman : 8 km de natation, 180 km de vélo, et 42 km de course à pied), 74% des athlètes (23 sur 31) présentaient des signes d'un œdème pulmonaire. En plaine nos résultats indiquent, de manière indirecte, la présence d'un œdème pulmonaire à l'exercice uniquement chez les athlètes HIE. En revanche, en altitude modérée aiguë, tous les athlètes entraînés en endurance pourraient être davantage susceptibles de développer un œdème pulmonaire à l'exercice en altitude. Ces résultats pourraient présager d'une prévalence importante de l'œdème pulmonaire à l'exercice en altitude modérée chez les pratiquants de sport de montagne qui ne vivent pas en altitude.

Actuellement, le mécanisme explicatif préférentiel de l'œdème pulmonaire à l'exercice, est la théorie du « stress failure » impliquant une altération de la barrière alvéolo-capillaire et une réaction inflammatoire (West, 2000). L'inflammation, en partie d'origine pulmonaire est permanente dès que l'athlète réalise un effort. De plus la pratique dans un environnement froid et sec, fréquemment rencontré en montagne, pourrait favoriser et/ou entretenir une inflammation pulmonaire. Aucune étude longitudinale n'existe sur les conséquences de la HIE et/ou pratique en altitude sur la santé des athlètes à long terme. Quelles pourraient être les conséquences à long terme de ces fréquentes altérations la barrière alvéolo-capillaire ou de l'inflammation pulmonaire ? Même si le trouble de la diffusion disparaît 24h après un triathlon (Boussana et al., 2000) ou un exercice maximal (McKenzie et al., 1999; Sheel et al., 1998), que penser de son évolution lors d'exercices plus longs comme en trail ou ski

alpinisme ? Dans ces disciplines, les efforts intenses répétés peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours. Par exemple, en trail, la GORE-TEX[®] Transalpine-Run consiste à enchaîner plus de 30 km par jour pendant une semaine pour finir par une course vertical (268 km avec 16 310 m D+). En ski alpinisme, la Pierra menta comporte 4 jours de course avec 10 000 m de dénivelé et quinze sommets à gravir. Même si ces événements restent exceptionnels, les pratiquants de spécialité d'endurance en montagne se confrontent régulièrement à des courses intenses de plusieurs heures. Durand et al. (2005) ont montré après une course de ski alpinisme que la moitié des athlètes présentaient une bronchoconstriction induite par l'exercice et que 73% de ces athlètes n'étaient pas diagnostiqués. Encore une fois, simple coïncidence ou conséquences induites par la pratique intensive en altitude ?

De nombreuses perspectives de travail sont donc encore à proposer afin d'étudier les conséquences à moyen et long terme de la HIE et/ou de la pratique sportive en altitude sur la santé des athlètes.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abellán, R., Remacha, A.F., Ventura, R., Sardà, M.P., Segura, J., Rodríguez, F.A., 2005. Hematologic response to four weeks of intermittent hypobaric hypoxia in highly trained athletes. *Haematologica* 90, 126–127.
- Aguilaniu, B., Flore, P., Perrault, H., Page, J.E., Payan, E., Lacour, J.-R., 1995. Exercise-induced hypoxaemia in master athletes: effects of a polyunsaturated fatty acid diet. *Eur. J. Appl. Physiol.* 72, 44–50. doi:10.1007/BF00964113
- Alexander, J.K., Grover, R.F., 1983. Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude. *Clin. Cardiol.* 6, 301–303.
- Alexander, J.K., Hartley, L.H., Modelski, M., Grover, R.F., 1967. Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 23, 849–858.
- Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Ferioli, D., Torre, A.L., Blesa, J.R., Romagnoli, M., 2014. Exercise Effects on Erythrocyte Deformability in Exercise-induced Arterial Hypoxemia. *Int. J. Sports Med.* doi:10.1055/s-0034-1394395
- Allemann, Y., Rotter, M., Hutter, D., Lipp, E., Sartori, C., Scherrer, U., Seiler, C., 2004. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 286, H856–H862. doi:10.1152/ajpheart.00518.2003
- Amann, M., 2012. Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Exp. Physiol.* 97, 311–318. doi:10.1113/expphysiol.2011.058800
- Amann, M., Calbet, J.A.L., 2008. Convective oxygen transport and fatigue. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 104, 861–870. doi:10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann, M., Eldridge, M.W., Lovering, A.T., Stickland, M.K., Pegelow, D.F., Dempsey, J.A., 2006a. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J. Physiol.* 575, 937–952. doi:10.1113/jphysiol.2006.113936
- Amann, M., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., Dempsey, J.A., 2007. Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293, R2036–R2045. doi:10.1152/ajpregu.00442.2007
- Amann, M., Romer, L.M., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., Hess, C.J., Dempsey, J.A., 2006b. Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* 101, 119–127. doi:10.1152/jappphysiol.01596.2005
- Anselme, F., Caillaud, C., Couret, I., Rossi, M., Prefaut, C., 1994. Histamine and exercise-induced hypoxemia in highly trained athletes. *J. Appl. Physiol.* 76, 127–132.
- Antezana, A.M., Kacimi, R., Le Trong, J.L., Marchal, M., Abousahl, I., Dubray, C., Richalet, J.P., 1994. Adrenergic status of humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 76, 1055–1059.
- Argiento, P., Chesler, N., Mulè, M., D’Alto, M., Bossone, E., Unger, P., Naeije, R., 2010. Exercise Stress Echocardiography for the Study of the Pulmonary Circulation. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 35, 1273–1278. doi:10.1183/09031936.00076009

- Arias-Stella, J., Valcarcel, J., 1976. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes; physiologic and pathologic significance. *Hum. Pathol.* 7, 361–373.
- Bärtsch, P., Gibbs, J.S.R., 2007. Effect of Altitude on the Heart and the Lungs. *Circulation* 116, 2191–2202. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796
- Bärtsch, P., Maggiorini, M., Ritter, M., Noti, C., Vock, P., Oelz, O., 1991. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N. Engl. J. Med.* 325, 1284–1289. doi:10.1056/NEJM199110313251805
- Bärtsch, P., Saltin, B., 2008. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 18 Suppl 1, 1–10. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x
- Bärtsch, P., Swenson, E.R., Maggiorini, M., 2001. Update: High altitude pulmonary edema. *Adv. Exp. Med. Biol.* 502, 89–106.
- Bassett, D.R., Jr, Howley, E.T., 2000. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 70–84.
- Beidleman, B.A., Muza, S.R., Rock, P.B., Fulco, C.S., Lyons, T.P., Hoyt, R.W., Cymerman, A., 1997. Exercise responses after altitude acclimatization are retained during reintroduction to altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29, 1588–1595.
- Bender, P.R., Groves, B.M., McCullough, R.E., McCullough, R.G., Huang, S.Y., Hamilton, A.J., Wagner, P.D., Cymerman, A., Reeves, J.T., 1988. Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 65, 2592–2597.
- Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Denis, C., Geyssant, A., 1995. Influence of hypoxic ventilatory response on arterial O₂ saturation during maximal exercise in acute hypoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.* 72, 101–105.
- Benoit, H., Busso, T., Castells, J., Geyssant, A., Denis, C., 2003. Decrease in peak heart rate with acute hypoxia in relation to sea level VO₂(max). *Eur. J. Appl. Physiol.* 90, 514–519. doi:10.1007/s00421-003-0899-y
- Bergh, U., Kanstrup, I.L., Ekblom, B., 1976. Maximal oxygen uptake during exercise with various combinations of arm and leg work. *J. Appl. Physiol.* 41, 191–196.
- Bianba, null, Berntsen, S., Andersen, L.B., Stigum, H., Ouzhuluobu, null, Nafstad, P., Wu, T., Bjertness, E., 2014. Exercise capacity and selected physiological factors by ancestry and residential altitude: cross-sectional studies of 9-10-year-old children in tibet. *High Alt. Med. Biol.* 15, 162–169. doi:10.1089/ham.2013.1084
- Billat, V.L., Lepretre, P.M., Heubert, R.P., Koralsztejn, J.P., Gazeau, F.P., 2003. Influence of acute moderate hypoxia on time to exhaustion at vVO₂max in unacclimatized runners. *Int. J. Sports Med.* 24, 9–14. doi:10.1055/s-2003-37251
- Billat, V., Renoux, J.C., Pinoteau, J., Petit, B., Koralsztejn, J.P., 1995. [Hypoxemia and exhaustion time to maximal aerobic speed in long-distance runners]. *Can. J. Appl. Physiol. Rev. Can. Physiol. Appliquée* 20, 102–111.
- Bilodeau, B., Boulay, M.R., Roy, B., 1992. Propulsive and gliding phases in four cross-country skiing techniques. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24, 917–925.
- Birks, E.K., Mathieu-Costello, O., Fu, Z., Tyler, W.S., West, J.B., 1994. Comparative aspects of the strength of pulmonary capillaries in rabbit, dog, and horse. *Respir. Physiol.* 97, 235–246.
- Bonetti, D.L., Hopkins, W.G., 2009. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med. Auckl. NZ* 39, 107–127.

- Böning, D., Maassen, N., Jochum, F., Steinacker, J., Halder, A., Thomas, A., Schmidt, W., Noé, G., Kubanek, B., 1997. After-effects of a high altitude expedition on blood. *Int. J. Sports Med.* 18, 179–185. doi:10.1055/s-2007-972616
- Boushel, R., Calbet, J.-A.L., Rådegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P.D., Saltin, B., 2001. Parasympathetic Neural Activity Accounts for the Lowering of Exercise Heart Rate at High Altitude. *Circulation* 104, 1785–1791. doi:10.1161/hc4001.097040
- Boussana, A., Hue, O., Hayot, M., Matécki, S., Ramonatxo, M., Le Gallais, D., 2000. Capacité de diffusion pulmonaire avant un triathlon et 24 heures après la compétition. *Sci. Sports* 15, 245–247. doi:10.1016/S0765-1597(00)80035-0
- Boussuges, A., Molenat, F., Burnet, H., Cauchy, E., Gardette, B., Sainty, J.M., Jammes, Y., Richalet, J.P., 2000. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 264–270. doi:10.1164/ajrccm.161.1.9902096
- Breuer, H.W., Groeben, H., Schöndeling, H., Worth, H., 1990. Comparative analysis of arterial oxygen saturations during exercise by pulse oximetry, photometric measurements, and calculation procedures. *Int. J. Sports Med.* 11, 22–25. doi:10.1055/s-2007-1024756
- Brimioulle, S., LeJeune, P., Naeije, R., 1996. Effects of hypoxic pulmonary vasoconstriction on pulmonary gas exchange. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 81, 1535–1543.
- Brooks, G.A., Mercier, J., 1994. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the “crossover” concept. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 76, 2253–2261.
- Brown, D.D., Knowlton, R.G., Sanjabi, P.B., Szurgot, B.T., 1993. Re-examination of the incidence of exercise-induced hypoxaemia in highly trained subjects. *Br. J. Sports Med.* 27, 167–170.
- Bruce, R.A., Fisher, L.D., Cooper, M.N., Gey, G.O., 1974. Separation of effects of cardiovascular disease and age on ventricular function with maximal exercise. *Am. J. Cardiol.* 34, 757–763. doi:10.1016/0002-9149(74)90692-4
- Brutsaert, T.D., 2007. Population genetic aspects and phenotypic plasticity of ventilatory responses in high altitude natives. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 158, 151–160. doi:10.1016/j.resp.2007.03.004
- Buchfuhrer, M.J., Hansen, J.E., Robinson, T.E., Sue, D.Y., Wasserman, K., Whipp, B.J., 1983. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J. Appl. Physiol.* 55, 1558–1564.
- Busch, T., Bärtsch, P., Pappert, D., Grünig, E., Hildebrandt, W., Elser, H., Falke, K.J., Swenson, E.R., 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163, 368–373. doi:10.1164/ajrccm.163.2.2001134
- Buskirk, E.R., Kollias, J., Akers, R.F., Prokop, E.K., Reategui, E.P., 1967. Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *J. Appl. Physiol.* 23, 259–266.
- Caillaud, C., Anselme, F., Masse-Biron, J., Préfaut, C., 1992. Hypoxémie d'exercice et adaptation ventilatoire chez l'athlète extrême. *Sci. Sports* 7, 201–206. doi:10.1016/S0765-1597(05)80091-7
- Caillaud, C., Anselme, F., Mercier, J., Préfaut, C., 1993. Pulmonary gas exchange and breathing pattern during and after exercise in highly trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 67, 431–437.

- Caillaud, C., Serre-Cousiné, O., Anselme, F., Capdevilla, X., Préfaut, C., 1995. Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 79, 1226–1232.
- Calbet, J.A., 2000. Oxygen tension and content in the regulation of limb blood flow. *Acta Physiol. Scand.* 168, 465–472. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00698.x
- Calbet, J.A.L., 2003. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J. Physiol.* 551, 379–386. doi:10.1113/jphysiol.2003.045112
- Calbet, J. a. L., Boushel, R., Rådegran, G., Søndergaard, H., Wagner, P.D., Saltin, B., 2003a. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R291–R303. doi:10.1152/ajpregu.00155.2002
- Calbet, J. a. L., Boushel, R., Rådegran, G., Søndergaard, H., Wagner, P.D., Saltin, B., 2003b. Why is $\dot{V}O_2$ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O_2 content? *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R304–R316. doi:10.1152/ajpregu.00156.2002
- Calbet, J.A.L., Lundby, C., 2009. Air to muscle O_2 delivery during exercise at altitude. *High Alt. Med. Biol.* 10, 123–134. doi:10.1089/ham.2008.1099
- Calbet, J.A.L., Lundby, C., Koskolou, M., Boushel, R., 2006. Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 151, 132–140. doi:10.1016/j.resp.2006.01.014
- Calbet, J.A.L., Rådegran, G., Boushel, R., Saltin, B., 2009. On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. *J. Physiol.* 587, 477–490. doi:10.1113/jphysiol.2008.162271
- Calbet, J.A.L., Rådegran, G., Boushel, R., Søndergaard, H., Saltin, B., Wagner, P.D., 2004. Plasma volume expansion does not increase maximal cardiac output or $\dot{V}O_2$ max in lowlanders acclimatized to altitude. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 287, H1214–H1224. doi:10.1152/ajpheart.00840.2003
- Calbet, J.A.L., Robach, P., Lundby, C., Boushel, R., 2008. Is pulmonary gas exchange during exercise in hypoxia impaired with the increase of cardiac output? *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appliquée Nutr. Métabolisme* 33, 593–600. doi:10.1139/H08-010
- Capen, R.L., Wagner, W.W., 1982. Intrapulmonary blood flow redistribution during hypoxia increases gas exchange surface area. *J. Appl. Physiol.* 52, 1575–1580.
- Cerretelli, P., 1976. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J. Appl. Physiol.* 40, 658–667.
- Chapman, R.F., Emery, M., Stager, J.M., 1999. Degree of arterial desaturation in normoxia influences $\dot{V}O_{2\max}$ decline in mild hypoxia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 658–663.
- Chapman, R.F., Emery, M., Stager, J.M., 1998. Extent of expiratory flow limitation influences the increase in maximal exercise ventilation in hypoxia. *Respir. Physiol.* 113, 65–74. doi:10.1016/S0034-5687(98)00043-7
- Chapman, R.F., Stager, J.M., Tanner, D.A., Stray-Gundersen, J., Levine, B.D., 2011. Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1649–1656. doi:10.1249/MSS.0b013e318211bf45
- Chapman, R.F., Stickford, J.L., Levine, B.D., 2010. Altitude training considerations for the winter sport athlete. *Exp. Physiol.* 95, 411–421. doi:10.1113/expphysiol.2009.050377
- Chemla, D., Castelain, V., Humbert, M., Hébert, J.-L., Simonneau, G., Lecarpentier, Y., Hervé, P., 2004. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 126, 1313–1317. doi:10.1378/chest.126.4.1313

- Chwalbińska-Moneta, J., Hänninen, O., 1989. Effect of active warming-up on thermoregulatory, circulatory, and metabolic responses to incremental exercise in endurance-trained athletes. *Int. J. Sports Med.* 10, 25–29.
- Coates, G., O’Brodivich, H., Jefferies, A.L., Gray, G.W., 1984. Effects of exercise on lung lymph flow in sheep and goats during normoxia and hypoxia. *J. Clin. Invest.* 74, 133–141. doi:10.1172/JCI111393
- Conhaim, R.L., Lai-Fook, S.J., Staub, N.C., 1986. Sequence of perivascular liquid accumulation in liquid-inflated dog lung lobes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 60, 513–520.
- Conkin, J., Wessel, J.H., 2008. Critique of the Equivalent Air Altitude Model. *Aviat. Space Environ. Med.* 79, 975–982. doi:10.3357/ASEM.2331.2008
- Connes, P., Boucher, J.H., 2010. Echinocytosis in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 44, 107–114. doi:10.3233/CH-2010-1258
- Connes, P., Bouix, D., Durand, F., Kippelen, P., Mercier, J., Prefaut, C., Brun, J.F., Caillaud, C., 2004a. Is hemoglobin desaturation related to blood viscosity in athletes during exercise? *Int. J. Sports Med.* 25, 569–574. doi:10.1055/s-2004-821118
- Connes, P., Bouix, D., Py, G., Caillaud, C., Kippelen, P., Brun, J.-F., Varray, A., Prefaut, C., Mercier, J., 2004b. Does exercise-induced hypoxemia modify lactate influx into erythrocytes and hemorheological parameters in athletes? *J. Appl. Physiol.* 97, 1053–1058. doi:10.1152/jappphysiol.00993.2003
- Cope, D.K., Grimbert, F., Downey, J.M., Taylor, A.E., 1992. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit. Care Med.* 20, 1043–1056.
- Cornolo, J., Mollard, P., Brugniaux, J.V., Robach, P., Richalet, J.-P., 2004. Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J. Appl. Physiol.* 97, 935–940. doi:10.1152/jappphysiol.00239.2004
- Croix, C.M.S., Harms, C.A., McClaran, S.R., Nickle, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., Dempsey, J.A., 1998. Effects of prior exercise on exercise-induced arterial hypoxemia in young women. *J. Appl. Physiol.* 85, 1556–1563.
- Cunningham, D.A., Goode, P.B., Critz, J.B., 1975. Cardiorespiratory response to exercise on a rowing and bicycle ergometer. *Med. Sci. Sports* 7, 37–43.
- Cunningham, W.L., Becker, E.J., Kreuzer, F., 1965. Catecholamines in plasma and urine at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 20, 607–610.
- Cymerman, A., Reeves, J.T., Sutton, J.R., Rock, P.B., Groves, B.M., Malconian, M.K., Young, P.M., Wagner, P.D., Houston, C.S., 1989. Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 66, 2446–2453.
- Dean, E., 1985. Effect of Body Position on Pulmonary Function. *Phys. Ther.* 65, 613–618.
- Dempsey, J.A., Forster, H.V., 1982. Mediation of Ventilatory Adaptations. *Physiol. Rev.* 62, 262–346.
- Dempsey, J.A., Forster, H.V., Birnbaum, M.L., Reddan, W.G., Thoden, J., Grover, R.F., Rankin, J., 1972. Control of exercise hyperpnea under varying durations of exposure to moderate hypoxia. *Respir. Physiol.* 16, 213–231.
- Dempsey, J.A., Gledhill, N., Reddan, W.G., Forster, H.V., Hanson, P.G., Claremont, A.D., 1977. Pulmonary Adaptation to Exercise: Effects of Exercise Type and Duration, Chronic Hypoxia and Physical Training*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 301, 243–261. doi:10.1111/j.1749-6632.1977.tb38203.x
- Dempsey, J.A., Hanson, P.G., Henderson, K.S., 1984. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J. Physiol.* 355, 161–175.

- Dempsey, J.A., Reddan, W.G., Birnbaum, M.L., Forster, H.V., Thoden, J.S., Grover, R.F., Rankin, J., 1971. Effects of acute through life-long hypoxic exposure on exercise pulmonary gas exchange. *Respir. Physiol.* 13, 62–89.
- Dempsey, J.A., Wagner, P.D., 1999. Exercise-induced arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* 87, 1997–2006.
- Derchak, P.A., Stager, J.M., Tanner, D.A., Chapman, R.F., 2000. Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1873–1879.
- DiCarlo, S.E., Blair, R.W., Bishop, V.S., Stone, H.L., 1988. Role of beta 2-adrenergic receptors on coronary resistance during exercise. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 64, 2287–2293.
- Dill, D.B., Adams, W.C., 1971. Maximal oxygen uptake at sea level and at 3,090-m altitude in high school champion runners. *J. Appl. Physiol.* 30, 854–859.
- Dill, D.B., Evans, D.S., 1970. Report barometric pressure. *J. Appl. Physiol.* 29, 914–916.
- Di Prampero, P.E., 2003. Factors limiting maximal performance in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 90, 420–429. doi:10.1007/s00421-003-0926-z
- Di Prampero, P.E., Ferretti, G., 1990. Factors limiting maximal oxygen consumption in humans. *Respir. Physiol.* 80, 113–128. doi:10.1016/0034-5687(90)90075-A
- Dominelli, P.B., Foster, G.E., Dominelli, G.S., Henderson, W.R., Koehle, M.S., McKenzie, D.C., Sheel, A.W., 2013. Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *J. Physiol.* 591, 3017–3034. doi:10.1113/jphysiol.2013.252767
- Dorrington, K.L., Clar, C., Young, J.D., Jonas, M., Tansley, J.G., Robbins, P.A., 1997. Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. *Am. J. Physiol.* 273, H1126–1134.
- Duplain, H., Sartori, C., Lepori, M., Egli, M., Allemann, Y., Nicod, P., Scherrer, U., 2000. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 221–224. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9908039
- Duplain, H., Vollenweider, L., Delabays, A., Nicod, P., Bärtzsch, P., Scherrer, U., 1999. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 99, 1713–1718.
- Durand, F., Guillot, M., Gosselin, N., 2004a. Augmentation de la fréquence d'apparition de l'hypoxémie induite par l'exercice chez des rameurs de haut-niveau. *Sci. Sports* 19, 296–300. doi:10.1016/j.scispo.2003.12.002
- Durand, F., Jornet, K., 2012. *Physiologie des sports d'endurance en montagne*, 1re ed. De Boeck, Bruxelles.
- Durand, F., Kippelen, P., Ceugniet, F., Gomez, V.R., Desnot, P., Poulain, M., Préfaut, C., 2005. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int. J. Sports Med.* 26, 233–237. doi:10.1055/s-2004-830546
- Durand, F., Mucci, P., Hayot, M., Couret, I., Bonnardet, A., Préfaut, C., 2004b. Attenuated ANF response to exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Int. J. Sports Med.* 25, 252–256. doi:10.1055/s-2004-819934
- Durand, F., Mucci, P., Préfaut, C., 2000. Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 926–932.

- Durand, F., Mucci, P., Safont, L., Prefaut, C., 1999. Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary gas exchange during exercise in highly trained athletes. *Acta Physiol. Scand.* 165, 169–176. doi:10.1046/j.1365-201x.1999.00480.x
- Durand, F., Préfaut, C., 2000. Similitudes physiopathologiques entre les pathologies d'altitude et l'hypoxémie induite par l'exercice. *Sci. Sports* 15, 154–161. doi:10.1016/S0765-1597(00)80020-9
- Dzimiri, N., 1999. Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol. Rev.* 51, 465–501.
- Edwards, M.R., Hunte, G.S., Belzberg, A.S., Sheel, A.W., Worsley, D.F., McKenzie, D.C., 2000. Alveolar epithelial integrity in athletes with exercise-induced hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* 89, 1537–1542.
- Elliott, A.R., Fu, Z., Tsukimoto, K., Prediletto, R., Mathieu-Costello, O., West, J.B., 1992. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 73, 1150–1158.
- Etienne, J.-L., 1990. Médecine et sports de montagne. Favre.
- Faoro, V., Boldingh, S., Moreels, M., Martinez, S., Lamotte, M., Unger, P., Brimiouille, S., Huez, S., Naeije, R., 2009. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia. *Chest* 135, 1215–1222. doi:10.1378/chest.08-2222
- Faoro, V., Huez, S., Vanderpool, R., Groepenhoff, H., de Bisschop, C., Martinot, J.-B., Lamotte, M., Pavelescu, A., Guénard, H., Naeije, R., 2014. Pulmonary circulation and gas exchange at exercise in Sherpas at high altitude. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 116, 919–926. doi:10.1152/japplphysiol.00236.2013
- Faoro, V., Lamotte, M., Deboeck, G., Pavelescu, A., Huez, S., Guenard, H., Martinot, J.-B., Naeije, R., 2007. Effects of sildenafil on exercise capacity in hypoxic normal subjects. *High Alt. Med. Biol.* 8, 155–163. doi:10.1089/ham.2007.1058
- Favret, F., Richalet, J.-P., 2007. Exercise and hypoxia: The role of the autonomic nervous system. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 158, 280–286. doi:10.1016/j.resp.2007.04.001
- Favret, F., Richalet, J.-P., Henderson, K.K., Germack, R., Gonzalez, N.C., 2001. Myocardial adrenergic and cholinergic receptor function in hypoxia: correlation with O₂ transport in exercise. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 280, R730–R738.
- Ferliche, B., García-Ramos, A., Calderón-Soto, C., Drobic, F., Bonitch-Góngora, J.G., Galilea, P.A., Riera, J., Padial, P., 2014. Effect of acute exposure to moderate altitude on muscle power: hypobaric hypoxia vs. normobaric hypoxia. *PloS One* 9, e114072. doi:10.1371/journal.pone.0114072
- Ferretti, G., Boutellier, U., Pendergast, D.R., Moia, C., Minetti, A.E., Howald, H., di Prampero, P.E., 1990. Oxygen transport system before and after exposure to chronic hypoxia. *Int. J. Sports Med.* 11 Suppl 1, S15–20. doi:10.1055/s-2007-1024848
- Ferretti, G., Moia, C., Thomet, J.M., Kayser, B., 1997. The decrease of maximal oxygen consumption during hypoxia in man: a mirror image of the oxygen equilibrium curve. *J. Physiol.* 498, 231–237.
- Fisher, J.W., 1993. Recent advances in erythropoietin research. *Prog. Drug Res. Fortschritte Arzneimittelforschung Prog. Rech. Pharm.* 41, 293–311.
- Fishman, A.P., 1976. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 38, 221–231.

- Fukuoka, Y., Endo, M., Oishi, Y., Ikegami, H., 2003. Chemoreflex Drive and the Dynamics of Ventilation and Gas Exchange during Exercise at Hypoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 1115–1122. doi:10.1164/rccm.2202027
- Fulco, C.S., Kambis, K.W., Friedlander, A.L., Rock, P.B., Muza, S.R., Cymerman, A., 2005. Carbohydrate supplementation improves time-trial cycle performance during energy deficit at 4,300-m altitude. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 99, 867–876. doi:10.1152/jappphysiol.00019.2005
- Fulco, C.S., Muza, S.R., Beidleman, B.A., Demes, R., Staab, J.E., Jones, J.E., Cymerman, A., 2011. Effect of repeated normobaric hypoxia exposures during sleep on acute mountain sickness, exercise performance, and sleep during exposure to terrestrial altitude. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300, R428–436. doi:10.1152/ajpregu.00633.2010
- Fulco, C.S., Rock, P.B., Cymerman, A., 1998. Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 69, 793–801.
- Gale, G.E., Torre-Bueno, J.R., Moon, R.E., Saltzman, H.A., Wagner, P.D., 1985. Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* 58, 978–988.
- Gallagher, C.A., Willems, M.E.T., Lewis, M.P., Myers, S.D., 2014. Effect of acute normobaric hypoxia on the ventilatory threshold. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 1555–1562. doi:10.1007/s00421-014-2882-1
- Galy, O., Boussana, A., Hue, O., Le Gallais, D., Prefaut, C., 2005. Is Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Triathletes Dependent on Exercise Modality ? *Int. J. Sports Med.* 26, 719–726.
- Galy, O., Maimoun, L., Coste, O., Manetta, J., Préfaut, C., Hue, O., 2003. Effet de l'entraînement sur la désaturation de l'oxyhémoglobine au cours d'une saison sportive chez le triathlète. *Sci. Sports* 18, 57–58. doi:10.1016/S0765-1597(02)00072-2
- Garcia, J.A., McMinn, S.B., Zuckerman, J.H., Fixler, D.E., Levine, B.D., 1999. The role of the right ventricle during hypobaric hypoxic exercise: insights from patients after the Fontan operation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 269–276.
- Gavin, T.P., Derchak, P.A., Stager, J.M., 1998. Ventilation's role in the decline in VO₂max and SaO₂ in acute hypoxic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30, 195–199.
- Gavin, T.P., Stager, J.M., 1999. The effect of exercise modality on exercise-induced hypoxemia. *Respir. Physiol.* 115, 317–323. doi:10.1016/S0034-5687(99)00012-2
- Geehr, E., 2007. Wilderness Medicine, 5th edition. *Wilderness Environ. Med.* 18, 232–233. doi:10.1580/1080-6032(2007)18[232a:BR]2.0.CO;2
- Gerche, A.L., MacIsaac, A.I., Burns, A.T., Mooney, D.J., Inder, W.J., Voigt, J.-U., Heidbüchel, H., Prior, D.L., 2010. Pulmonary transit of agitated contrast is associated with enhanced pulmonary vascular reserve and right ventricular function during exercise. *J. Appl. Physiol.* 109, 1307–1317. doi:10.1152/jappphysiol.00457.2010
- Ge, R.L., Matsuzawa, Y., Takeoka, M., Kubo, K., Sekiguchi, M., Kobayashi, T., 1997. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest* 111, 58–64.
- Ge, R.-L., Witkowski, S., Zhang, Y., Alfrey, C., Sivieri, M., Karlsen, T., Resaland, G.K., Harber, M., Stray-Gundersen, J., Levine, B.D., 2002. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 92, 2361–2367. doi:10.1152/jappphysiol.00684.2001

- Ghio, A.J., Ghio, C., Bassett, M., 2006. Exercise-induced pulmonary hemorrhage after running a marathon. *Lung* 184, 331–333. doi:10.1007/s00408-006-0023-2
- Ghofrani, H.A., Reichenberger, F., Kohstall, M.G., Mrosek, E.H., Seeger, T., Olschewski, H., Seeger, W., Grimminger, F., 2004. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann. Intern. Med.* 141, 169–177.
- Glénet, S.N., De Bisschop, C., Vargas, F., Guénard, H.J.P., 2007. Deciphering the nitric oxide to carbon monoxide lung transfer ratio: physiological implications. *J. Physiol.* 582, 767–775. doi:10.1113/jphysiol.2007.133405
- Gore, C.J., Hahn, A.G., Scroop, G.C., Watson, D.B., Norton, K.I., Wood, R.J., Campbell, D.P., Emonson, D.L., 1996. Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 80, 2204–2210.
- Gore, C.J., Little, S.C., Hahn, A.G., Scroop, G.C., Norton, K.I., Bourdon, P.C., Woolford, S.M., Buckley, J.D., Stanef, T., Campbell, D.P., Watson, D.B., Emonson, D.L., 1997. Reduced performance of male and female athletes at 580 m altitude. *Eur. J. Appl. Physiol.* 75, 136–143. doi:10.1007/s004210050138
- Gore, C.J., Rodríguez, F.A., Truijens, M.J., Townsend, N.E., Stray-Gundersen, J., Levine, B.D., 2006. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4,000–5,500 m). *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 101, 1386–1393. doi:10.1152/japplphysiol.00342.2006
- Grataloup, O., Busso, T., Castells, J., Denis, C., Benoit, H., 2007. Evidence of decrease in peak heart rate in acute hypoxia: effect of exercise-induced arterial hypoxemia. *Int. J. Sports Med.* 28, 181–185. doi:10.1055/s-2006-924216
- Grataloup, O., Prieur, F., Busso, T., Castells, J., Favier, F.B., Denis, C., Benoit, H., 2005. Effect of hyperoxia on maximal O₂ uptake in exercise-induced arterial hypoxaemic subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 94, 641–645. doi:10.1007/s00421-005-1361-0
- Grover, R.F., Lufschanowski, R., Alexander, J.K., 1976. Alterations in the coronary circulation of man following ascent to 3,100 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 41, 832–838.
- Grover, R.F., Weil, J.V., Reeves, J.T., 1986. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 14, 269–302.
- Guenard, H., Varene, N., Vaida, P., 1987. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir. Physiol.* 70, 113–120.
- Guenette, J.A., Diep, T.T., Koehle, M.S., Foster, G.E., Richards, J.C., Sheel, A.W., 2004. Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 143, 37–48. doi:10.1016/j.resp.2004.07.004
- Guenette, J.A., Sheel, A.W., 2007. Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. *J. Sci. Med. Sport* 10, 341–350. doi:10.1016/j.jsams.2007.02.003
- Hahn, A.G., Gore, C.J., 2001. The effect of altitude on cycling performance: a challenge to traditional concepts. *Sports Med. Auckl. NZ* 31, 533–557.
- Hahn, A.G., Gore, C.J., Martin, D.T., Ashenden, M.J., Roberts, A.D., Logan, P.A., 2001. An evaluation of the concept of living at moderate altitude and training at sea level. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 128, 777–789. doi:10.1016/S1095-6433(01)00283-5

- Hammond, M.D., Gale, G.E., Kapitan, K.S., Ries, A., Wagner, P.D., 1986. Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 60, 1590–1598.
- Hanel, B., Clifford, P.S., Secher, N.H., 1994. Restricted postexercise pulmonary diffusion capacity does not impair maximal transport for O₂. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 77, 2408–2412.
- Hansen, J., Sander, M., 2003. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J. Physiol.* 546, 921–929. doi:10.1113/jphysiol.2002.031765
- Harms, C.A., Babcock, M.A., McClaran, S.R., Pegelow, D.F., Nিকে, G.A., Nelson, W.B., Dempsey, J.A., 1997. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 82, 1573–1583.
- Harms, C.A., McClaran, S.R., Nিকে, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., Dempsey, J.A., 2000. Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on VO₂max in women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1101–1108.
- Harms, C.A., McClaran, S.R., Nিকে, G.A., Pegelow, D.F., Nelson, W.B., Dempsey, J.A., 1998. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J. Physiol.* 507, 619–628. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.619bt.x
- Harms, C.A., Stager, J.M., 1995. Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 79, 575–580.
- Hartley, L.H., Vogel, J.A., Cruz, J.C., 1974. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *J. Appl. Physiol.* 36, 362–365.
- Hawkins, M.N., Raven, P.B., Snell, P.G., Stray-Gundersen, J., Levine, B.D., 2007. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 103–107. doi:10.1249/01.mss.0000241641.75101.64
- Heath, D., Smith, P., Fitch, R., Harris, P., 1985. Comparative pathology of the enlarged carotid body. *J. Comp. Pathol.* 95, 259–271.
- Heinicke, K., Prommer, N., Cajigal, J., Viola, T., Behn, C., Schmidt, W., 2003. Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 88, 535–543. doi:10.1007/s00421-002-0732-z
- Heistad, D.D., Abboud, F.M., 1980. Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 61, 463–470. doi:10.1161/01.CIR.61.3.463
- Hemmingsson, T., Linnarsson, D., 2009. Lower exhaled nitric oxide in hypobaric than in normobaric acute hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 169, 74–77. doi:10.1016/j.resp.2009.08.006
- Heymans, C., Bouckaert, J.J., 1930. Sinus caroticus and respiratory reflexes. *J. Physiol.* 69, 254–266.
- Hogan, R.P., Kotchen, T.A., Boyd, A.E., Hartley, L.H., 1973. Effect of altitude on renin-aldosterone system and metabolism of water and electrolytes. *J. Appl. Physiol.* 35, 385–390.
- Holmberg, H.-C., Rosdahl, H., Svedenhag, J., 2007. Lung function, arterial saturation and oxygen uptake in elite cross country skiers: influence of exercise mode. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 17, 437–444. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00592.x

- Holmgren, A., Linderholm, H., 1958. Oxygen and Carbon Dioxide Tensions of Arterial Blood during Heavy and Exhaustive Exercise. *Acta Physiol. Scand.* 44, 203–215. doi:10.1111/j.1748-1716.1958.tb01622.x
- Holmgren, A., Mcilroy, M.B., 1964. Effect of temperature on arterial blood gas tensions and pH during exercise. *J. Appl. Physiol.* 19, 243–245.
- Hopkins, S.R., 2006. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 588, 17–30.
- Hopkins, S.R., Barker, R.C., Brutsaert, T.D., Gavin, T.P., Entin, P., Olfert, I.M., Veisel, S., Wagner, P.D., 2000. Pulmonary gas exchange during exercise in women: effects of exercise type and work increment. *J. Appl. Physiol.* 89, 721–730.
- Hopkins, S.R., Belzberg, A.S., Wiggs, B.R., McKenzie, D.C., 1996. Pulmonary transit time and diffusion limitation during heavy exercise in athletes. *Respir. Physiol.* 103, 67–73. doi:10.1016/0034-5687(95)00028-3
- Hopkins, S.R., Bogaard, H.J., Niizeki, K., Yamaya, Y., Ziegler, M.G., Wagner, P.D., 2003. β -Adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *J. Physiol.* 550, 605–616. doi:10.1113/jphysiol.2003.040568
- Hopkins, S.R., Garg, J., Bolar, D.S., Balouch, J., Levin, D.L., 2005. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high-altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 83–87. doi:10.1164/rccm.200406-707OC
- Hopkins, S.R., Gavin, T.P., Siafakas, N.M., Haseler, L.J., Olfert, I.M., Wagner, H., Wagner, P.D., 1998a. Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *J. Appl. Physiol.* 85, 1523–1532.
- Hopkins, S.R., Harms, C.A., 2004. Gender and pulmonary gas exchange during exercise. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 32, 50–56.
- Hopkins, S.R., McKenzie, D.C., 1989. Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 67, 1119–1124.
- Hopkins, S.R., McKenzie, D.C., Schoene, R.B., Glenny, R.W., Robertson, H.T., 1994. Pulmonary gas exchange during exercise in athletes. I. Ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 77, 912–917.
- Hopkins, S.R., Olfert, I.M., Wagner, P.D., 2009. Point:Counterpoint: Exercise-induced intrapulmonary shunting is imaginary vs. real. *J. Appl. Physiol.* 107, 993–994. doi:10.1152/japplphysiol.91489.2008
- Hopkins, S.R., Schoene, R.B., Henderson, W.R., Spragg, R.G., Martin, T.R., West, J.B., 1997. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 1090–1094. doi:10.1164/ajrccm.155.3.9116992
- Hopkins, S.R., Schoene, R.B., Henderson, W.R., Spragg, R.G., West, J.B., 1998b. Sustained submaximal exercise does not alter the integrity of the lung blood-gas barrier in elite athletes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 84, 1185–1189.
- Hoppeler, H., Klossner, S., Vogt, M., 2008. Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 18 Suppl 1, 38–49. doi:10.1111/j.1600-0838.2008.00831.x
- Horstman, D., Weiskopf, R., Jackson, R.E., 1980. Work capacity during 3-wk sojourn at 4,300 m: effects of relative polycythemia. *J. Appl. Physiol.* 49, 311–318.

- Hughes, R.L., Clode, M., Edwards, R.H., Goodwin, T.J., Jones, N.L., 1968. Effect of inspired O₂ on cardiopulmonary and metabolic responses to exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 24, 336–347.
- Hughson, R.L., Yamamoto, Y., McCullough, R.E., Sutton, J.R., Reeves, J.T., 1994. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 77, 2537–2542.
- Hultgren, H.N., Grover, R.F., Hartley, L.H., 1971. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 44, 759–770.
- Jensen, K., Johansen, L., Secher, N.H., 2001. Influence of body mass on maximal oxygen uptake: effect of sample size. *Eur. J. Appl. Physiol.* 84, 201–205. doi:10.1007/s004210170005
- Johnson, B.D., Babcock, M.A., Suman, O.E., Dempsey, J.A., 1993. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J. Physiol.* 460, 385–405.
- Johnson, B.D., Saupe, K.W., Dempsey, J.A., 1992. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 73, 874–886.
- Jonk, A.M., van den Berg, I.P., Olfert, I.M., Wray, D.W., Arai, T., Hopkins, S.R., Wagner, P.D., 2007. Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. *J. Physiol.* 579, 909–921. doi:10.1113/jphysiol.2006.120949
- Joyner, M.J., Coyle, E.F., 2008. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J. Physiol.* 586, 35–44. doi:10.1113/jphysiol.2007.143834
- Kacimi, R., Richalet, J.P., Corsin, A., Abousahl, I., Crozatier, B., 1992. Hypoxia-induced downregulation of beta-adrenergic receptors in rat heart. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 73, 1377–1382.
- Kacimi, R., Richalet, J.P., Crozatier, B., 1993. Hypoxia-induced differential modulation of adenosinergic and muscarinic receptors in rat heart. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 75, 1123–1128.
- Kawashima, A., Kubo, K., Kobayashi, T., Sekiguchi, M., 1989. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 67, 1982–1989.
- Kayser, B., 2009. Disentangling hypoxia and hypobaria. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 169, 338–339. doi:10.1016/j.resp.2009.09.010
- Kayser, B., Hoppeler, H., Claassen, H., Cerretelli, P., 1991. Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 70, 1938–1942.
- Klausen, K., 1966. Cardiac output in man in rest and work during and after acclimatization to 3,800 m. *J. Appl. Physiol.* 21, 609–616.
- Koistinen, P., Takala, T., Martikkala, V., Leppäluoto, J., 1995. Aerobic Fitness Influences the Response of Maximal Oxygen Uptake and Lactate Threshold in Acute Hypobaric Hypoxia. *Int. J. Sports Med.* 16, 78–81. doi:10.1055/s-2007-972968
- Koskolou, M.D., McKenzie, D.C., 1994. Arterial hypoxemia and performance during intense exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 68, 80–86. doi:10.1007/BF00599246
- Kutchai, H., 1975. Role of the red cell membrane in oxygen uptake. *Respir. Physiol.* 23, 121–132.
- Kyparos, A., Riganas, C., Nikolaidis, M.G., Sampanis, M., Koskolou, M.D., Grivas, G.V., Kouretas, D., Vrabas, I.S., 2012. The effect of exercise-induced hypoxemia on blood

- redox status in well-trained rowers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 112, 2073–2083. doi:10.1007/s00421-011-2175-x
- Lahiri, S., Mulligan, E., Nishino, T., Mokashi, A., Davies, R.O., 1981. Relative responses of aortic body and carotid body chemoreceptors to carboxyhemoglobinemia. *J. Appl. Physiol.* 50, 580–586.
- Lalande, S., Yerly, P., Faoro, V., Naeije, R., 2012. Pulmonary vascular distensibility predicts aerobic capacity in healthy individuals. *J. Physiol.* 590, 4279–4288. doi:10.1113/jphysiol.2012.234310
- Lama, I.L., Wolski, L.A., Coutts, K.D., McKenzie, D.C., 1996. The relationship between test protocol and the development of exercise-induced hypoxemia (EIH) in highly trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 74, 330–335.
- Lawler, J., Powers, S.K., Thompson, D., 1988. Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 64, 1486–1492.
- Léger, L., Boucher, R., 1980. An indirect continuous running multistage field test: the Université de Montréal track test. *Can. J. Appl. Sport Sci. J. Can. Sci. Appliquées Au Sport* 5, 77–84.
- Legrand, R., Ahmaidi, S., Moalla, W., Chocquet, D., Marles, A., Prieur, F., Mucci, P., 2005. O₂ arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37, 782–788.
- Lenfant, C., Torrance, J.D., Reynafarje, C., 1971. Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect. *J. Appl. Physiol.* 30, 625–631.
- Levitzky, M.G., 2003. *Pulmonary Physiology*. McGraw Hill Professional.
- Lilienthal, J.L., Riley, R.L., 1946. An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am. J. Physiol.* 147, 199–216.
- Linehan, J.H., Haworth, S.T., Nelin, L.D., Krenz, G.S., Dawson, C.A., 1992. A simple distensible vessel model for interpreting pulmonary vascular pressure-flow curves. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 73, 987–994.
- Loeppky, J.A., Icenogle, M., Scotto, P., Robergs, R., Hinghofer-Szalkay, H., Roach, R.C., 1997. Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. *Respir. Physiol.* 107, 231–239.
- Loeppky, J.A., Roach, R.C., Maes, D., Hinghofer-Szalkay, H., Roessler, A., Gates, L., Fletcher, E.R., Icenogle, M.V., 2005. Role of hypobaria in fluid balance response to hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 6, 60–71. doi:10.1089/ham.2005.6.60
- Louie, E.K., Rich, S., Levitsky, S., Brundage, B.H., 1992. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19, 84–90.
- Lovering, A.T., Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Pegelow, D.F., Hokanson, J.S., Eldridge, M.W., 2008. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. *J. Appl. Physiol.* 104, 1418–1425. doi:10.1152/japplphysiol.00208.2007
- Lundby, C., Araoz, M., van Hall, G., 2001a. Peak heart rate decreases with increasing severity of acute hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 2, 369–376. doi:10.1089/15270290152608543
- Lundby, C., Calbet, J.A.L., van Hall, G., Saltin, B., Sander, M., 2004a. Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m

- and in high-altitude Aymara natives. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287, R1202–R1208. doi:10.1152/ajpregu.00725.2003
- Lundby, C., Møller, P., Kanstrup, I.L., Olsen, N.V., 2001b. Heart rate response to hypoxic exercise: role of dopamine D2-receptors and effect of oxygen supplementation. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 101, 377–383.
- Lundby, C., Pilegaard, H., Andersen, J.L., van Hall, G., Sander, M., Calbet, J.A.L., 2004b. Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *J. Exp. Biol.* 207, 3865–3871. doi:10.1242/jeb.01225
- Lundby, C., Robach, P., 2015. Performance Enhancement: What Are the Physiological Limits? *Physiology* 30, 282–292. doi:10.1152/physiol.00052.2014
- Lundby, C., Sander, M., van Hall, G., Saltin, B., Calbet, J.A.L., 2006. Maximal exercise and muscle oxygen extraction in acclimatizing lowlanders and high altitude natives. *J. Physiol.* 573, 535–547. doi:10.1113/jphysiol.2006.106765
- Lupton, H., Hill, A.V., 1923. An analysis of the effects of speed on the mechanical efficiency of human muscular movement. *J. Physiol.* 57, 337–353. doi:10.1113/jphysiol.1923.sp002072
- MacRae, H.S., Dennis, S.C., Bosch, A.N., Noakes, T.D., 1992. Effects of training on lactate production and removal during progressive exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 72, 1649–1656.
- Maggiorini, M., Léon-Velarde, F., 2003. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases. *Eur. Respir. J.* 22, 1019–1025.
- Maggiorini, M., Mélot, C., Pierre, S., Pfeiffer, F., Greve, I., Sartori, C., Lepori, M., Hauser, M., Scherrer, U., Naeije, R., 2001. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 103, 2078–2083.
- Mairbäurl, H., Schobersberger, W., Humpeler, E., Hasibeder, W., Fischer, W., Raas, E., 1986. Beneficial effects of exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance. *Pflüg. Arch.* 406, 594–599. doi:10.1007/BF00584026
- Ma, J.L.G., Dutch, M.J., 2013. Extreme sports: extreme physiology. Exercise-induced pulmonary oedema. *Emerg. Med. Australas. EMA* 25, 368–371. doi:10.1111/1742-6723.12101
- Manier, G., Moinard, J., Téhoueyres, P., Varène, N., Guénard, H., 1991. Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respir. Physiol.* 83, 143–153.
- Marconi, C., Marzorati, M., Grassi, B., Basnyat, B., Colombini, A., Kayser, B., Cerretelli, P., 2004. Second generation Tibetan lowlanders acclimatize to high altitude more quickly than Caucasians. *J. Physiol.* 556, 661–671. doi:10.1113/jphysiol.2003.059188
- Marcus, J.T., Vonk Noordegraaf, A., Roeleveld, R.J., Postmus, P.E., Heethaar, R.M., Van Rossum, A.C., Boonstra, A., 2001. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest* 119, 1761–1765.
- Martin, D., O’Kroy, J., 1993. Effects of acute hypoxia on the VO₂ max of trained and untrained subjects. *J. Sports Sci.* 11, 37–42. doi:10.1080/02640419308729961
- Martin, D., Powers, S., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., Criswell, D., 1992. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 72, 455–458.

- Martin, D.S., Cobb, A., Meale, P., Mitchell, K., Edsell, M., Mythen, M.G., Grocott, M.P.W., Xtreme Alps Research Group, 2015. Systemic oxygen extraction during exercise at high altitude. *Br. J. Anaesth.* 114, 677–682. doi:10.1093/bja/aeu404
- Massé-Biron, J., Mercier, J., Adam, B., Préfaut, C., 1990. Intensité d'entraînement et aptitude aérobie chez le sujet âgé. *Sci. Sports* 5, 137–142. doi:10.1016/S0765-1597(05)80264-3
- Massé-Biron, J., Mercier, J., Collomp, K., Hardy, J.M., Préfaut, C., 1992. Age and training effects on the lactate kinetics of master athletes during maximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 65, 311–315.
- Mazzeo, R.S., 2008. Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med. Auckl. NZ* 38, 1–8.
- Mazzeo, R.S., Bender, P.R., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wolfel, E.E., Reeves, J.T., 1991. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am. J. Physiol.* 261, E419–424.
- Mazzeo, R.S., Wolfel, E.E., Butterfield, G.E., Reeves, J.T., 1994. Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism.* 43, 1226–1232.
- McConnell, A.K., Semple, E.S., 1996. Ventilatory sensitivity to carbon dioxide: the influence of exercise and athleticism. *Med. Sci. Sports Exerc.* 28, 685–691.
- McKechnie, J.K., Leary, W.P., Noakes, T.D., Kallmeyer, J.C., MacSearraigh, E.T., Olivier, L.R., 1979. Acute pulmonary oedema in two athletes during a 90-km running race. *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneeskde.* 56, 261–265.
- McKenzie, D.C., 2012. Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br. J. Sports Med.* 46, 381–384. doi:10.1136/bjsports-2011-090824
- McKenzie, D.C., Lama, I.L., Potts, J.E., Sheel, A.W., Coutts, K.D., 1999. The effect of repeat exercise on pulmonary diffusing capacity and EIH in trained athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 99–104.
- McKenzie, D.C., O'Hare, T.J., Mayo, J., 2005. The effect of sustained heavy exercise on the development of pulmonary edema in trained male cyclists. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 145, 209–218. doi:10.1016/j.resp.2004.06.010
- Millet, G.P., Faiss, R., Pialoux, V., 2012. Point: Counterpoint: Hypobaric hypoxia induces/does not induce different responses from normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 112, 1783–1784. doi:10.1152/japplphysiol.00067.2012
- Millet, G., Schmitt, L., Richalet, J.-P., Fauquet, C., 2011. *S'entraîner en altitude: mécanismes, méthodes, exemples, conseils pratiques.* De Boeck, DL 2011, Bruxelles, Belgique.
- Mitchell, J.H., Sproule, B.J., Chapman, C.B., 1958. THE PHYSIOLOGICAL MEANING OF THE MAXIMAL OXYGEN INTAKE TEST1. *J. Clin. Invest.* 37, 538–547.
- Miyachi, M., Tabata, I., 1992. Relationship between arterial oxygen desaturation and ventilation during maximal exercise. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 73, 2588–2591.
- Mizuno, M., Savard, G.K., Areskog, N.-H., Lundby, C., Saltin, B., 2008. Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Alt. Med. Biol.* 9, 311–317. doi:10.1089/ham.2008.1009
- Mollard, P., Bourdillon, N., Letournel, M., Herman, H., Gibert, S., Pichon, A., Woorons, X., Richalet, J.-P., 2010. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 172, 179–183. doi:10.1016/j.resp.2010.05.017

- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Cornolo, J., Lamberto, C., Beaudry, M., Richalet, J.-P., 2007a. Role of maximal heart rate and arterial O₂ saturation on the decrement of VO₂max in moderate acute hypoxia in trained and untrained men. *Int. J. Sports Med.* 28, 186–192. doi:10.1055/s-2006-924215
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., Richalet, J.-P., 2007b. Determinants of maximal oxygen uptake in moderate acute hypoxia in endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 100, 663–673. doi:10.1007/s00421-007-0457-0
- Mollard, P., Woorons, X., Letournel, M., Lamberto, C., Favret, F., Pichon, A., Beaudry, M., Richalet, J.-P., 2007c. Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 159, 178–186. doi:10.1016/j.resp.2007.06.012
- Mucci, P., Anselme-Poujol, F., Caillaud, C., Couret, I., Rossi, M., Préfaut, C., 1999. Basophil releasability in young highly trained and older athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 507–513.
- Mucci, P., Blondel, N., Fabre, C., Nourry, C., Berthoin, S., 2004. Evidence of exercise-induced O₂ arterial desaturation in non-elite sportsmen and sportswomen following high-intensity interval-training. *Int. J. Sports Med.* 25, 6–13. doi:10.1055/s-2003-45225
- Mucci, P., Durand, F., Lebel, B., Bousquet, J., Préfaut, C., 2001. Basophils and exercise-induced hypoxemia in extreme athletes. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 90, 989–996.
- Mucci, P., Durand, F., Lebel, B., Bousquet, J., Préfaut, C., 2000. Interleukins 1-beta, -8, and histamine increases in highly trained, exercising athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1094–1100.
- Mucci, P., Prioux, J., Hayot, M., Ramonatxo, M., Préfaut, C., 1998. Ventilation response to CO₂ and exercise-induced hypoxaemia in master athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 77, 343–351. doi:10.1007/s004210050343
- Mygind, E., Larsson, B., Klausen, T., 1991. Evaluation of a specific test in cross-country skiing. *J. Sports Sci.* 9, 249–257. doi:10.1080/02640419108729887
- Naeije, R., Dedobbeleer, C., 2013. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp. Physiol.* 98, 1247–1256. doi:10.1113/expphysiol.2012.069112
- Naeije, R., Huez, S., Lamotte, M., Retailleau, K., Neupane, S., Abramowicz, D., Faoro, V., 2010. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur. Respir. J.* 36, 1049–1055. doi:10.1183/09031936.00024410
- Naeije, R., Vanderpool, R., Dhakal, B.P., Sagggar, R., Sagggar, R., Vachiery, J.-L., Lewis, G.D., 2013. Exercise-induced Pulmonary Hypertension: Physiological Basis and Methodological Concerns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, 576–583. doi:10.1164/rccm.201211-2090CI
- Nielsen, H.B., 2003. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 13, 339–358.
- Nielsen, H.B., Boushel, R., Madsen, P., Secher, N.H., 1999. Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am. J. Physiol.* 277, H1045–1052.
- Nielsen, H.B., Madsen, P., Svendsen, L.B., Roach, R.C., Secher, N.H., 1998. The influence of PaO₂, pH and SaO₂ on maximal oxygen uptake. *Acta Physiol. Scand.* 164, 89–87. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.00405.x
- Nitzan, M., Romem, A., Koppel, R., 2014. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med. Devices Auckl. NZ* 7, 231–239. doi:10.2147/MDER.S47319

- Noakes, T.D., Peltonen, J.E., Rusko, H.K., 2001. Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *J. Exp. Biol.* 204, 3225–3234.
- Nourry, C., Fabre, C., Bart, F., Grosbois, J.-M., Berthoin, S., Mucci, P., 2004. Evidence of exercise-induced arterial hypoxemia in prepubescent trained children. *Pediatr. Res.* 55, 674–681. doi:10.1203/01.PDR.0000114481.58902.FB
- Ogawa, T., Calbet, J.A.L., Honda, Y., Fujii, N., Nishiyasu, T., 2010. The effects of breathing a helium–oxygen gas mixture on maximal pulmonary ventilation and maximal oxygen consumption during exercise in acute moderate hypobaric hypoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.* 110, 853–861. doi:10.1007/s00421-010-1570-z
- Olfert, I.M., Balouch, J., Kleinsasser, A., Knapp, A., Wagner, H., Wagner, P.D., Hopkins, S.R., 2004. Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise? *J. Physiol.* 557, 529–541. doi:10.1113/jphysiol.2003.056887
- Ozcelik, O., Kelestimur, H., 2004. Effects of acute hypoxia on the estimation of lactate threshold from ventilatory gas exchange indices during an incremental exercise test. *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* 53, 653–659.
- Pavelescu, A., Faoro, V., Guenard, H., de Bisschop, C., Martinot, J.-B., Mélot, C., Naeije, R., 2013. Pulmonary vascular reserve and exercise capacity at sea level and at high altitude. *High Alt. Med. Biol.* 14, 19–26. doi:10.1089/ham.2012.1073
- Pedersen, P.K., Kiens, B., Saltin, B., 1999. Hyperoxia does not increase peak muscle oxygen uptake in small muscle group exercise. *Acta Physiol. Scand.* 166, 309–318. doi:10.1046/j.1365-201x.1999.00575.x
- Pedersen, P.K., Mandøe, H., Jensen, K., Andersen, C., Madsen, K., 1996. Reduced arterial O₂ saturation during supine exercise in highly trained cyclists. *Acta Physiol. Scand.* 158, 325–331. doi:10.1046/j.1365-201X.1996.575323000.x
- Peltonen, J.E., Leppävuori, A.P., Kyrö, K.P., Mäkelä, P., Rusko, H.K., 1999. Arterial haemoglobin oxygen saturation is affected by F(I)O₂ at submaximal running velocities in elite athletes. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 9, 265–271.
- Peltonen, J.E., Rantamäki, J., Niittymäki, S.P., Sweins, K., Viitasalo, J.T., Rusko, H.K., 1995. Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27, 573–579.
- Peltonen, J.E., Rusko, H.K., Rantamäki, J., Sweins, K., Niittymäki, S., Viitasalo, J.T., 1997. Effects of oxygen fraction in inspired air on force production and electromyogram activity during ergometer rowing. *Eur. J. Appl. Physiol.* 76, 495–503. doi:10.1007/s004210050281
- Peltonen, J.E., Tikkanen, H.O., Rusko, H.K., 2001. Cardiorespiratory responses to exercise in acute hypoxia, hyperoxia and normoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.* 85, 82–88.
- Penaloza, D., Arias-Stella, J., 2007. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 115, 1132–1146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544
- Péronnet, F., Thibault, G., Cousineau, D.L., 1991. A theoretical analysis of the effect of altitude on running performance. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 70, 399–404.
- Pingitore, A., Garbella, E., Piaggi, P., Menicucci, D., Frassi, F., Lionetti, V., Piarulli, A., Catapano, G., Lubrano, V., Passera, M., Bella, G.D., Castagnini, C., Pellegrini, S., Metelli, M.R., Bedini, R., Gemignani, A., L’Abbate, A., 2011. Early subclinical increase in pulmonary water content in athletes performing sustained heavy exercise at sea

- level: ultrasound lung comet-tail evidence. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 301, H2161–H2167. doi:10.1152/ajpheart.00388.2011
- Podolsky, A., Eldridge, M.W., Richardson, R.S., Knight, D.R., Johnson, E.C., Hopkins, S.R., Johnson, D.H., Michimata, H., Grassi, B., Feiner, J., Kurdak, S.S., Bickler, P.E., Severinghaus, J.W., Wagner, P.D., 1996. Exercise-induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 81, 922–932.
- Powell, F.L., Milsom, W.K., Mitchell, G.S., 1998. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir. Physiol.* 112, 123–134.
- Powers, S.K., Dodd, S., Lawler, J., Landry, G., Kirtley, M., McKnight, T., Grinton, S., 1988. Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur. J. Appl. Physiol.* 58, 298–302.
- Powers, S.K., Dodd, S., Woodyard, J., Beadle, R.E., Church, G., 1984. Haemoglobin saturation during incremental arm and leg exercise. *Br. J. Sports Med.* 18, 212–216.
- Powers, S.K., Lawler, J., Dempsey, J.A., Dodd, S., Landry, G., 1989. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO₂ max. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 66, 2491–2495.
- Powers, S.K., Martin, D., Cicale, M., Collop, N., Huang, D., Criswell, D., 1992. Exercise-induced hypoxemia in athletes: Role of inadequate hyperventilation. *Eur. J. Appl. Physiol.* 65, 37–42. doi:10.1007/BF01466272
- Prefaut, C., Anselme, F., Caillaud, C., Masse-Biron, J., 1994. Exercise-induced hypoxemia in older athletes. *J. Appl. Physiol.* 76, 120–126.
- Préfaut, C., Anselme-Poujol, F., Caillaud, C., 1997. Inhibition of histamine release by nedocromil sodium reduces exercise-induced hypoxemia in master athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29, 10–16.
- Préfaut, C., Bourguin-Karaouni, D., Ramonatxo, M., Michel, F.B., Macabies, J., 1988. A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* 1, 41–50.
- Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P., Caillaud, C., 2000. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med. Auckl. NZ* 30, 47–61.
- Prisk, G.K., Olfert, I.M., Arai, T.J., Wagner, P.D., Hopkins, S.R., 2010. Rapid intravenous infusion of 20 ml/kg saline does not impair resting pulmonary gas exchange in the healthy human lung. *J. Appl. Physiol.* 108, 53–59. doi:10.1152/jappphysiol.00787.2009
- Prommer, N., Heinicke, K., Viola, T., Cajigal, J., Behn, C., Schmidt, W.F.J., 2007. Long-term intermittent hypoxia increases O₂-transport capacity but not VO₂max. *High Alt. Med. Biol.* 8, 225–235. doi:10.1089/ham.2007.8309
- Pugh, L.G., 1964. BLOOD VOLUME AND HAEMOGLOBIN CONCENTRATION AT ALTITUDES ABOVE 18,000 FT. (5500 M). *J. Physiol.* 170, 344–354.
- Pugh, L.G.C.E., Gill, M.B., Lahiri, S., Milledge, J.S., Ward, M.P., West, J.B., 1964. Muscular exercise at great altitudes. *J. Appl. Physiol.* 19, 431–440.
- Rasmussen, B.S., Hanel, B., Jensen, K., Serup, B., Secher, N.H., 1986. Decrease in pulmonary diffusion capacity after maximal exercise. *J. Sports Sci.* 4, 185–188. doi:10.1080/02640418608732117
- Rasmussen, J., Hanel, B., Diamant, B., Secher, N.H., 1991. Muscle mass effect on arterial desaturation after maximal exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23, 1349–1352.

- Rasmussen, J., Hanel, B., Saunamaki, K., Secher, N.H., 1992. Recovery of pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J. Sports Sci.* 10, 525–531. doi:10.1080/02640419208729948
- Reeves, J.T., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wagner, P.D., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Houston, C.S., 1987. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 63, 531–539.
- Reeves, J.T., Mazzeo, R.S., Wolfel, E.E., Young, A.J., 1992. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine. *Int. J. Sports Med.* 13 Suppl 1, S18–21. doi:10.1055/s-2007-1024581
- Reeves, J.T., Moon, R.E., Grover, R.F., Groves, B.M., 1988. INcreased wedge pressure facilitates decreased lung vascular resistance during upright exercise. *Chest* 93, 97S–99S. doi:10.1378/chest.93.3_Supplement.97S
- Reid, L.M., 1986. Structure and function in pulmonary hypertension. New perceptions. *Chest* 89, 279–288.
- Reis, D.J., Golanov, E.V., Ruggiero, D.A., Sun, M.K., 1994. Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.* 12, S159–180.
- Reynafarje, C., Lozano, R., Valdivieso, J., 1959. The Polycythemia of High Altitudes: Iron Metabolism and Related Aspects. *Blood* 14, 433–455.
- Rice, A.J., Thornton, A.T., Gore, C.J., Scroop, G.C., Greville, H.W., Wagner, H., Wagner, P.D., Hopkins, S.R., 1999. Pulmonary gas exchange during exercise in highly trained cyclists with arterial hypoxemia. *J. Appl. Physiol.* 87, 1802–1812.
- Rice, A., Scroop, G., Thornton, A., McNaughton, N., Rogers, K., Chapman, M., Greville, H., Scicchitano, R., Gore, C., 2000. Arterial hypoxaemia in endurance athletes is greater during running than cycling. *Respir. Physiol.* 123, 235–246. doi:10.1016/S0034-5687(00)00174-2
- Richalet, J.-P., 2012. Altitude et système cardiovasculaire. *Presse Médicale* 41, 638–643. doi:10.1016/j.lpm.2012.02.003
- Richalet, J.-P., Gratadour, P., Robach, P., Pham, I., Déchaux, M., Joncquiert-Latarjet, A., Mollard, P., Brugniaux, J., Cornolo, J., 2005. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 275–281. doi:10.1164/rccm.200406-804OC
- Richalet, J.-P., Herry, J.-P., 2003. Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne. Masson.
- Richalet, J.P., Larmignat, P., Rathat, C., Kéromès, A., Baud, P., Lhoste, F., 1988. Decreased cardiac response to isoproterenol infusion in acute and chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 65, 1957–1961.
- Richalet, J.P., Le-Trong, J.L., Rathat, C., Merlet, P., Bouissou, P., Keromes, A., Veyrac, P., 1989. Reversal of hypoxia-induced decrease in human cardiac response to isoproterenol infusion. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 67, 523–527.
- Richalet, J.P., Robach, P., Jarrot, S., Schneider, J.C., Mason, N.P., Cauchy, E., Herry, J.P., Bienvenu, A., Gardette, B., Gortan, C., 1999. Operation Everest III (COMEX '97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber. *Adv. Exp. Med. Biol.* 474, 297–317.
- Richard, N.A., Koehle, M.S., 2012. Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: a review. *Aviat. Space Environ. Med.* 83, 677–684.

- Richards, J.C., McKenzie, D.C., Warburton, D.E.R., Road, J.D., Sheel, A.W., 2004. Prevalence of Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Healthy Women: *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 1514–1521. doi:10.1249/01.MSS.0000139898.30804.60
- Richardson, R.S., Noyszewski, E.A., Kendrick, K.F., Leigh, J.S., Wagner, P.D., 1995. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. *J. Clin. Invest.* 96, 1916–1926. doi:10.1172/JCI118237
- Rivier, A., Pène, J., Chanez, P., Anselme, F., Caillaud, C., Préfaut, C., Godard, P., Bousquet, J., 1994. Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Int. J. Sports Med.* 15, 192–198. doi:10.1055/s-2007-1021046
- Roach, R.C., Loeppky, J.A., Icenogle, M.V., 1996. Acute mountain sickness: increased severity during simulated altitude compared with normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 81, 1908–1910.
- Roberts, R.A., Quintana, R., Parker, D.L., Frankel, C.C., 1998. Multiple variables explain the variability in the decrement in VO₂max during acute hypobaric hypoxia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30, 869–879.
- Roi, G.S., Giacometti, M., von Duvillard, S.P., 1999. Marathons in altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 723–728.
- Romer, L.M., Haverkamp, H.C., Lovering, A.T., Pegelow, D.F., Dempsey, J.A., 2006. Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 290, R365–R375. doi:10.1152/ajpregu.00332.2005
- Roughton, F.J.W., Forster, R.E., 1957. Relative Importance of Diffusion and Chemical Reaction Rates in Determining Rate of Exchange of Gases in the Human Lung, With Special Reference to True Diffusing Capacity of Pulmonary Membrane and Volume of Blood in the Lung Capillaries. *J. Appl. Physiol.* 11, 290–302.
- Rundell, K.W., 1995. Treadmill roller ski test predicts biathlon roller ski race results of elite U.S. biathlon women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27, 1677–1685.
- Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J.H., Johnson, R.L., Wildenthal, K., Chapman, C.B., 1968a. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 38, VII1–78.
- Saltin, B., Grover, R.F., Blomqvist, C.G., Hartley, L.H., Johnson, R.L., 1968b. Maximal oxygen uptake and cardiac output after 2 weeks at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 25, 400–409.
- Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Andersen, P., Jansson, E., 1977. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 301, 3–29.
- Samaja, M., Winslow, R.M., 1979. The separate effects of H⁺ and 2,3-DPG on the oxygen equilibrium curve of human blood. *Br. J. Haematol.* 41, 373–381.
- Sartori, C., Vollenweider, L., Löffler, B.M., Delabays, A., Nicod, P., Bärtsch, P., Scherrer, U., 1999. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 99, 2665–2668.
- Sato, M., Severinghaus, J.W., Powell, F.L., Xu, F.D., Spellman, M.J., 1992. Augmented hypoxic ventilatory response in men at altitude. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 73, 101–107.
- Saugy, J.J., Schmitt, L., Cejuela, R., Faiss, R., Hauser, A., Wehrlin, J.P., Rudaz, B., Delessert, A., Robinson, N., Millet, G.P., 2014. Comparison of “Live High-Train Low” in normobaric versus hypobaric hypoxia. *PloS One* 9, e114418. doi:10.1371/journal.pone.0114418

- Savard, G.K., Areskog, N.H., Saltin, B., 1995. Cardiovascular response to exercise in humans following acclimatization to extreme altitude. *Acta Physiol. Scand.* 154, 499–509. doi:10.1111/j.1748-1716.1995.tb09935.x
- Savourey, G., Launay, J.-C., Besnard, Y., Guinet, A., Travers, S., 2003. Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur. J. Appl. Physiol.* 89, 122–126. doi:10.1007/s00421-002-0789-8
- Sawka, M.N., Convertino, V.A., Eichner, E.R., Schnieder, S.M., Young, A.J., 2000. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 332–348.
- Schaffartzik, W., Arcos, J., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., Wagner, P.D., 1993. Pulmonary interstitial edema in the pig after heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 75, 2535–2540.
- Schoene, R.B., 2005. Limits of Respiration at High Altitude. *Clin. Chest Med., The Lung in Extreme Environments* 26, 405–414. doi:10.1016/j.ccm.2005.06.015
- Schoene, R.B., 1997. Control of breathing at high altitude. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 64, 407–415.
- Schoene, R.B., Lahiri, S., Hackett, P.H., Peters, R.M., Milledge, J.S., Pizzo, C.J., Sarnquist, F.H., Boyer, S.J., Graber, D.J., Maret, K.H., 1984. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J. Appl. Physiol.* 56, 1478–1483.
- Schoene, R.B., Swenson, E.R., Pizzo, C.J., Hackett, P.H., Roach, R.C., Mills, W.J., Henderson, W.R., Martin, T.R., 1988. The lung at high altitude: bronchoalveolar lavage in acute mountain sickness and pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 64, 2605–2613.
- Schommer, K., Wiesegart, N., Menold, E., Haas, U., Lahr, K., Buhl, H., Bärtsch, P., Dehnert, C., 2010. Training in normobaric hypoxia and its effects on acute mountain sickness after rapid ascent to 4559 m. *High Alt. Med. Biol.* 11, 19–25. doi:10.1089/ham.2009.1019
- Schuler, B., Thomsen, J.J., Gassmann, M., Lundby, C., 2007. Timing the arrival at 2340 m altitude for aerobic performance. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 17, 588–594. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00611.x
- Sheel, A.W., Coutts, K.D., Potts, J.E., McKenzie, D.C., 1998. The time course of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity exercise. *Respir. Physiol.* 111, 271–281.
- Sheel, A.W., Edwards, M.R., Hunte, G.S., McKenzie, D.C., 2001. Influence of inhaled nitric oxide on gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in highly trained cyclists. *J. Appl. Physiol.* 90, 926–932.
- Sheel, A.W., Edwards, M.R., McKenzie, D.C., 2000. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 169, 149–156.
- Sime, F., Penaloza, D., Ruiz, L., Gonzales, N., Covarrubias, E., Postigo, R., 1974. Hypoxemia, pulmonary hypertension, and low cardiac output in newcomers at low altitude. *J. Appl. Physiol.* 36, 561–565.
- Smith, T.B., Hopkins, W.G., Taylor, N.A., 1994. Respiratory responses of elite oarsmen, former oarsmen, and highly trained non-rowers during rowing, cycling and running. *Eur. J. Appl. Physiol.* 69, 44–49.
- Spanoudaki, S.S., Maridaki, M.D., Myrianthefs, P.M., Baltopoulos, P.J., 2004. Exercise induced arterial hypoxemia in swimmers. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 44, 342–348.

- Squires, R.W., Buskirk, E.R., 1982. Aerobic capacity during acute exposure to simulated altitude, 914 to 2286 meters. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, 36–40.
- Staub, N.C., 1978. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest* 74, 559–564.
- Stenberg, J., Ekblom, B., Messin, R., 1966. Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4,000 m. *J. Appl. Physiol.* 21, 1589–1594.
- Stokes, D.L., MacIntyre, N.R., Nadel, J.A., 1981. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J. Appl. Physiol.* 51, 858–863.
- Stowhas, A.-C., Latshang, T.D., Cascio, C.M. Lo, Lautwein, S., Stadelmann, K., Tesler, N., Ayers, L., Berneis, K., Gerber, P.A., Huber, R., Achermann, P., Bloch, K.E., Kohler, M., 2013. Effects of Acute Exposure to Moderate Altitude on Vascular Function, Metabolism and Systemic Inflammation. *PLoS ONE* 8. doi:10.1371/journal.pone.0070081
- Stream, J.O., Grissom, C.K., 2008. Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness Environ. Med.* 19, 293–303. doi:10.1580/07-WEME-REV-173.1
- Subudhi, A.W., Jacobs, K.A., Hagobian, T.A., Fattor, J.A., Muza, S.R., Fulco, C.S., Cymerman, A., Friedlander, A.L., 2006. Changes in ventilatory threshold at high altitude: effect of antioxidants. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38, 1425–1431. doi:10.1249/01.mss.0000228939.32281.39
- Sutton, J.R., Reeves, J.T., Wagner, P.D., Groves, B.M., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Walter, S.D., Houston, C.S., 1988. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 64, 1309–1321.
- Svedenhag, J., Saltin, B., Johansson, C., Kaijser, L., 1991. Aerobic and anaerobic exercise capacities of elite middle-distance runners after two weeks of training at moderate altitude. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 1, 205–214. doi:10.1111/j.1600-0838.1991.tb00297.x
- Sylvester, J.T., Shimoda, L.A., Aaronson, P.I., Ward, J.P.T., 2012. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol. Rev.* 92, 367–520. doi:10.1152/physrev.00041.2010
- Szal, S.E., Schoene, R.B., 1989. Ventilatory response to rowing and cycling in elite oarswomen. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 67, 264–269.
- Terrados, N., Mizuno, M., Andersen, H., 1985. Reduction in Maximal Oxygen Uptake at Low Altitudes; Role of Training Status and Lung Function. *Clin. Physiol.* 5, 75–79. doi:10.1111/j.1475-097X.1985.tb00605.x
- Torre-Bueno, J.R., Wagner, P.D., Saltzman, H.A., Gale, G.E., Moon, R.E., 1985. Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* 58, 989–995.
- Townsend, N.E., Gore, C.J., Hahn, A.G., McKenna, M.J., Aughey, R.J., Clark, S.A., Kinsman, T., Hawley, J.A., Chow, C.-M., 2002. Living high-training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* 93, 1498–1505. doi:10.1152/japplphysiol.00381.2002
- Trivedi, N.S., Ghouri, A.F., Lai, E., Shah, N.K., Barker, S.J., 1997. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation: a comparison of seven models. *J. Clin. Anesth.* 9, 184–188.

- Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., Prediletto, R., Elliott, A.R., West, J.B., 1991. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 71, 573–582.
- Turcotte, R., Kiteala, L., Marcotte, J.E., Perrault, H., 1997. Exercise-induced oxyhemoglobin desaturation and pulmonary diffusing capacity during high-intensity exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 75, 425–430. doi:10.1007/s004210050183
- Turino, G.M., Bergofsky, E.H., Goldring, R.M., Fishman, A.P., 1963. Effect of exercise on pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol.* 18, 447–456.
- Ursino, M., Magosso, E., Avanzolini, G., 2001. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia. *Clin. Physiol. Oxf. Engl.* 21, 465–477.
- Vallier, J.M., Bigard, A.X., Carré, F., Eclache, J.P., Mercier, J., 2000. Détermination des seuils lactiques et ventilatoires. Position de la Société française de médecine du sport. *Sci. Sports* 15, 133–140. doi:10.1016/S0765-1597(00)80017-9
- Verges, S., Flore, P., Favre-Juvin, A., Lévy, P., Wuyam, B., 2005. Exhaled nitric oxide during normoxic and hypoxic exercise in endurance athletes. *Acta Physiol. Scand.* 185, 123–131. doi:10.1111/j.1365-201X.2005.01475.x
- Voelkel, N.F., Hegstrand, L., Reeves, J.T., McMurty, I.F., Molinoff, P.B., 1981. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors. *J. Appl. Physiol.* 50, 363–366.
- Vogiatzis, I., Georgiadou, O., Giannopoulou, I., Koskolou, M., Zakynthinos, S., Kostikas, K., Kosmas, E., Wagner, H., Peraki, E., Koutsoukou, A., Koulouris, N., Wagner, P.D., Roussos, C., 2006. Effects of exercise-induced arterial hypoxaemia and work rate on diaphragmatic fatigue in highly trained endurance athletes. *J. Physiol.* 572, 539–549. doi:10.1113/jphysiol.2005.102442
- Vogiatzis, I., Zakynthinos, S., Boushel, R., Athanasopoulos, D., Guenette, J.A., Wagner, H., Roussos, C., Wagner, P.D., 2008. The contribution of intrapulmonary shunts to the alveolar-to-arterial oxygen difference during exercise is very small. *J. Physiol.* 586, 2381–2391. doi:10.1113/jphysiol.2007.150128
- Wagner, P.D., 2011. Modeling O₂ Transport as an Integrated System Limiting $\dot{V}O_{2MAX}$. *Comput. Methods Programs Biomed.* 101, 109–114. doi:10.1016/j.cmpb.2010.03.013
- Wagner, P.D., 2000. Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance. *Respir. Physiol.* 120, 1–11.
- Wagner, P.D., 1982. Influence of mixed venous PO₂ on diffusion of O₂ across the pulmonary blood:gas barrier. *Clin. Physiol. Oxf. Engl.* 2, 105–115.
- Wagner, P.D., Araoz, M., Boushel, R., Calbet, J.A.L., Jessen, B., Rådegran, G., Spielvogel, H., Søndegaard, H., Wagner, H., Saltin, B., 2002. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J. Appl. Physiol.* 92, 1393–1400. doi:10.1152/japplphysiol.00093.2001
- Wagner, P.D., Gale, G.E., Moon, R.E., Torre-Bueno, J.R., Stolp, B.W., Saltzman, H.A., 1986. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* 61, 260–270.
- Wagner, P.D., Sutton, J.R., Reeves, J.T., Cymerman, A., Groves, B.M., Malconian, M.K., 1987. Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 63, 2348–2359.
- Wagner, P.D., Wagner, H.E., Groves, B.M., Cymerman, A., Houston, C.S., 2007. Hemoglobin P(50) during a simulated ascent of Mt. Everest, Operation Everest II. *High Alt. Med. Biol.* 8, 32–42. doi:10.1089/ham.2006.1049

- Walls, J., Maskrey, M., Wood-Baker, R., Stedman, W., 2002. Exercise-induced oxyhaemoglobin desaturation, ventilatory limitation and lung diffusing capacity in women during and after exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 87, 145–152. doi:10.1007/s00421-002-0600-x
- Warren, G.L., Cureton, K.J., Middendorf, W.F., Ray, C.A., Warren, J.A., 1991. Red blood cell pulmonary capillary transit time during exercise in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23, 1353–1361.
- Wasserman, K., Whipp, B.J., Koys, S.N., Beaver, W.L., 1973. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.* 35, 236–243.
- Wehrlin, J.P., Hallén, J., 2006. Linear decrease in VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 96, 404–412. doi:10.1007/s00421-005-0081-9
- West, J.B., 2000. Invited Review: Pulmonary capillary stress failure. *J. Appl. Physiol.* 89, 2483–2489.
- West, J.B., Colice, G.L., Lee, Y.J., Namba, Y., Kurdak, S.S., Fu, Z., Ou, L.C., Mathieu-Costello, O., 1995. Pathogenesis of high-altitude pulmonary oedema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur. Respir. J.* 8, 523–529.
- West, J.B., Mathieu-Costello, O., 1995. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor for maximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 70, 99–108.
- West, J.B., Mathieu-Costello, O., 1994. Stress failure of pulmonary capillaries as a mechanism for exercise induced pulmonary haemorrhage in the horse. *Equine Vet. J.* 26, 441–447.
- West, J.B., Mathieu-Costello, O., 1992. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries. *Int. J. Sports Med.* 13 Suppl 1, S54–58. doi:10.1055/s-2007-1024594
- West, J.B., Tsukimoto, K., Mathieu-Costello, O., Prediletto, R., 1991. Stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 70, 1731–1742.
- White, M.V., 1990. The role of histamine in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 599–605.
- Williams, J.H., Powers, S.K., Stuart, M.K., 1986. Hemoglobin desaturation in highly trained athletes during heavy exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18, 168–173.
- Wolfel, E.E., Groves, B.M., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Mazzeo, R.S., Moore, L.G., Sutton, J.R., Bender, P.R., Dahms, T.E., McCullough, R.E., 1991. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 70, 1129–1136.
- Wolfel, E.E., Selland, M.A., Cymerman, A., Brooks, G.A., Butterfield, G.E., Mazzeo, R.S., Grover, R.F., Reeves, J.T., 1998. O₂ extraction maintains O₂ uptake during submaximal exercise with β -adrenergic blockade at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 85, 1092–1102.
- Woorons, X., Mollard, P., Lamberto, C., Letournel, M., Richalet, J.-P., 2005. Effect of acute hypoxia on maximal exercise in trained and sedentary women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37, 147–154.
- Woorons, X., Mollard, P., Pichon, A., Lamberto, C., Duvallet, A., Richalet, J.-P., 2007. Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 17, 431–436. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00577.x

- Wyss, C.A., Koepfli, P., Fretz, G., Seebauer, M., Schirlo, C., Kaufmann, P.A., 2003. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation* 108, 1202–1207. doi:10.1161/01.CIR.0000087432.63671.2E
- Yamanashi, H., Koyamatsu, J., Nobuyoshi, M., Murase, K., Maeda, T., 2015. Exercise-Induced Pulmonary Edema in a Triathlon. *Case Rep. Med.* 2015, 968152. doi:10.1155/2015/968152
- Yamaya, Y., Bogaard, H.J., Wagner, P.D., Niizeki, K., Hopkins, S.R., 2002. Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 92, 162–168. doi:10.1152/japplphysiol.00409.2001
- Yock, P.G., Popp, R.L., 1984. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70, 657–662.
- Zavorsky, G.S., 2007. Evidence of pulmonary oedema triggered by exercise in healthy humans and detected with various imaging techniques. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 189, 305–317. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01660.x
- Zavorsky, G.S., Milne, E.N.C., Lavorini, F., Rienzi, J.P., Cutrufello, P.T., Kumar, S.S., Pistolesi, M., 2014a. Small changes in lung function in runners with marathon-induced interstitial lung edema. *Physiol. Rep.* 2. doi:10.14814/phy2.12056
- Zavorsky, G.S., Milne, E.N.C., Lavorini, F., Rienzi, J.P., Lavin, K.M., Straub, A.M., Pistolesi, M., 2014b. Interstitial lung edema triggered by marathon running. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 190, 137–141. doi:10.1016/j.resp.2013.10.007
- Zavorsky, G., Walley, K., Hunte, G., McKenzie, D., Sexsmith, G., Russell, J., 2002. Acute hypervolemia lengthens red cell pulmonary transit time during exercise in endurance athletes. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 131, 255–268. doi:10.1016/S1569-9048(02)00028-9
- Zelter, M., Douguet, D., 1986. Experimental permeability edemas. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 22, 281–314.
- Zhuang, J., Droma, T., Sutton, J.R., Groves, B.M., McCullough, R.E., McCullough, R.G., Sun, S., Moore, L.G., 1996. Smaller alveolar-arterial O₂ gradients in Tibetan than Han residents of Lhasa (3658 m). *Respir. Physiol.* 103, 75–82.

Annexe 1

Localisation des sites d'entraînement en altitude

Ville	Pays	Altitude (m)
Premanon	France	1200
Tredbo	Australie	1365
Crans Montana	Suisse	1500
Albuquerque	USA	1525
Fort Collins	USA	1525
Potchefstroom	Afrique du sud	1550
Snow Farm	Nouvelle Zélande	1560
Davos	Suisse	1560
Issyk-Kull	Kirghizistan	1600
Machacos	Kenya	1600
Denver	USA	1610
Medeo	Kazakhstan	1691
Tamga	Kirghizistan	1700
Boulder	USA	1770
Ifrane	Maroc	1820
Saint Moritz	Suisse	1820
Nairobi	Kenya	1840
Font Romeu	France	1850
Colorado Springs	USA	1860
Kunming	Chine	1895
Pontresina	Suisse	1900
Zetersfeld/Linz	Autriche	1950
Kapsabet	Kenya	1950
Piatra Arsa	Roumanie	1950
Tzahkadzor	Arménie	1970
Belmeken	Bulgarie	2000
Kazenoy-Am	Russie	2000
Nandi Hills	Kenya	2000
N'gong Hills	Kenya	2000
Sestriere	Italie	2035
Eldoret	Kenya	2100
Flagstaff	USA	2134
Kipkabus	Kenya	2200
Los Alamos	USA	2208
Quito	Equateur	2218
Iten	Kenya	2300
Alamosa	USA	2300
Mexico	Mexique	2300
Sierra Nevada	Espagne	2320
Nyahururu	Kenya	2350
Addis Abada	Ethiopie	2400
Park City, Utah	USA	2440
Mammoth Lake	USA	2440
Bogota	Colombie	2500
Toluca	Mexique	2700
La Paz	Bolivie	3100

